

Прим. др. Споменка Чучак¹
Прим. мр сц. др Бранислав С.
Гвозденовић²,
др Александар Т. Гвозденовић³

¹ Дом здравља „Др Милутин Ивковић“

Палилула, Београд

² AbC.R.O. Inc. Serbia, Београд

³ Здравствени центар Студеница, Краљево

Хепатитис - болест савременог човека

Сажетак

Кључне речи:

акутни хепатитис,
хронични хепатитис,
цироза јетре.

Хепатитис је инфламација јетре која се карактерише дифузном или местимичном некрозом хепатоцита. Главни узроци хепатитиса су хепатитис-специфични вируси, алкохол и лекови. Мање чести узроци су други вируси (нпр. вирус инфективне мононуклеозе, вирус жуте грознице и цитомегаловирус) и проузроковач лептоспирозе. Паразитарне инфестације (нпр. шистозомијаза, маларија, амебијаза) нападају јетру, али не изазивају прави хепатитис. Пиогене инфекције и апсцеси се генерално разматрају као посебан проблем. Захваћеност јетре бацилом туберкулозе, као и друге грануломатозне инфилтрације, некада се означавају као грануломатозни хепатитис, али су клинички, биохемијски и хистолошки аспекти различити од оних код дифузног хепатитиса.

Акутни вирусни хепатитис је дифузна инфламација јетре изазвана специфичним хепатотропним вирусима (А, Б, Ц, Д, Е, Г).

Хронични хепатитис обухвата читав спектар поремећаја између акутног хепатитиса и цирозе. Хепатитис који траје дуже од 6 месеци дефинише се као хронични, иако многи сматрају да је то дискутабилно. Сложена терминологија је створила конфузију. Све донедавно случајеви су били класификовани хистолошки као - хронични перзистентни, хронични лобуларни или хронични активни хепатитис са клиничким током и секвелама. Будући да се у новије време зна више о мултиплим узроцима хроничног хепатитиса, уз етиолошку дијагнозу инсистира се на хистолошким карактеристикама када год је могуће (нпр. хронични хепатитис Ц са благом перипорталном инфламацијом или аутоимуни хепатитис са раном цирозом).

Увод

Хепатитис је инфламација јетре која се карактерише дифузном или местимичном некрозом хепатоцита. Главни узроци хепатитиса су хепатитис-специфични вируси, алкохол и лекови. Мање чести узроци су други вируси (нпр. вирус инфективне мононуклеозе, вирус жуте грознице и цитомегаловирус) и проузроковач лептоспирозе. Паразитарне инфестације (нпр. шистозомијаза, маларија, амебијаза) нападају јетру, али не изазивају прави хепатитис. Пиогене инфекције и апсцеси

се генерално разматрају као посебан проблем. Захваћеност јетре бацилом туберкулозе, као и друге грануломатозне инфилтрације, некада се означавају као грануломатозни хепатитис, али су клинички, биохемијски и хистолошки аспекти различити од оних код дифузног хепатитиса.

Различите системске инфекције и друге болести могу изазвати мале фокалне области некрозе јетре са инфламацијом. Овај неспецифични реактивни хепатитис изазива минорне абнормалности функције јетре и обично је асимптоматски.

Акутни вирусни хепатитис

Акутни вирусни хепатитис је дифузна инфламација јетре која је изазвана специфичним хепатотропним вирусима. Представља честу врсту обољења која су распрострањена широм света и деле сличности у клиничкој слици, биохемијским налазима и морфолошким карактеристикама, али имају различите вирусне узрочнике.

Етиологија. Сматра се да је бар 6 специфичних вируса одговорно за ово обољење. Инфекције јетре изазване другим вирусима (нпр. вирус инфективне мононуклеозе, вирус жуте грознице и цитомегаловирус) разматрају се као посебна обољења и генерално не спадају у групу акутних вирусних хепатитиса.

Хепатитис А вирус (ХАВ) припада групи РНК-пикорна вируса. Вирусни антиген је нађен у серуму, стојци и јетри само током акутне инфекције. Имуноглобулин *M* (*IgM*) антитела се појављују рано током болести и нестају у току неколико недеља. За њима се јављају протективна *IgG* антитела (анти-ХА) која обично перзистирају током целог живота; *IgM* антитела су маркер акутне инфекције, а *IgG* анти-ХА антитела показују претходно излагање ХАВ и имуност на рекурентне инфекције. Хепатитис А вирус у потпуности нестаје после акутне инфекције. За разлику од вируса хепатитиса *B* и *C*, ХАВ нема никакву улогу у развоју хроничног хепатитиса и цирозе јетре.

Хепатитис Б вирус (ХБВ) је етиолошки агенс који је најпотпуније карактерисан и најкомплекснији. Инфективна Данеова честица се састоји од вирусног језгра и спољног (површинског) омотача. Језгро се састоји од кружне двоструке *ДНК* и *ДНК*-полимеразе и реплицира се у једру инфицираног хепатоцита. Површински омотач се додаје у цитоплазми и, из непознатих разлога, продукује се у великом степену. Може се детектовати у серуму имунолошким методима као хепатитис *B* површни (*surface*) антиген (*HBsAg*), раније означавао као Аустралија антиген. Постоје бар три антиген-антитело система која су у вези са ХБВ:

1. ***HBsAg*** је у вези са вирусним површинским омотачем; његово присуство у серуму је обично први доказ акутне ХБВ инфекције и указује на инфективност крви. Карактеристично је да се *HBsAg* појављује током инкубационог периода, обично једну до 6 недеља пре развоја клиничких симптома или биохемијских поремећаја, а нестаје у периоду реконвалесценције. Одговарајућа протективна антитела (анти-*HBs*) јављају се недељама или месецима касније, после клиничког опоравка, и обично трају доживотно. Њихово откривање указује на прошлу ХБВ инфекцију и релативни имунитет. У око 10% пацијената *HBsAg* перзистира после акутне

инфекције и *HBs* антитела се не развијају; ови пацијенти обично добијају хронични хепатитис или постају асимптоматске клицоноше.

2. **“Core” (језгро) антиген (*HBsAg*)** се налази у језгру вируса; налази се у инфицираним хепатоцитима, а у серуму се може детектовати само применом посебних метода. Антитела на *HBc* антиген се појављују на почетку клиничке болести и припадају *IgM* класи. Током година, њихов се титар смањује. Налази се код хроничних облика болести и углавном је *IgG* класе. Повремено, *IgM* анти-*HBc* је једини показатељ недавне ХБВ инфекције.
3. **“e” антиген (*HBeAg*)** – сматра се да је то пептид добијен из вирусног језгра. Налази се само код *HBsAg*-позитивног серума и *HBeAg* је паралелан стварању вирусне *ДНК* полимеразе. Његово присуство указује на активнију вирусну репликацију и генерално је удружено са већом инфективношћу крви и већом тенденцијом развоју хроничног обољења јетре. Насупрот томе, присуство одговарајућих антитела (анти-*HBe*) обично указује на бенигни облик болести.

Хепатитис Д вирус (ХДВ) или делта агенс је јединствен дефектан *РНК* вирус који може да се умножава само у присуству ХБВ, а никада сам. Јавља се као коинфекција са акутним хепатитисом *B* или као суперинфекција код хроничног хепатитиса *B*. Заражени хепатоцити садрже делта-честице покривене *HBsAg*. Преваленција ХДВ варира зависно од географског подручја, са ендемским областима у неколико земаља. Зависници од лекова су у релативно већем ризику, али ХДВ (на супрот ХБВ) није широко распрострањен међу хомосексуалцима. Клинички се ХДВ инфекција типично манифестује као необично озбиљан облик акутног хепатитиса *B* (око 50% случајева фулминантног хепатитиса *B* је удружено са ХДВ коинфекцијом), као акутна егзацербација хроничних ХБВ носилаца (суперинфекција), или као релативно агресивни ток хроничног хепатитиса *B*.

Хепатитис Ц вирус (ХЦВ) је узрочник већине раније означаваоног *non-A, non-B (NANB)* хепатитиса. Овај једноланчани флавиовирус сличан *РНК* агенс изазива већину случајева посттрансфузионог и спорадичног *NANB* хепатитиса. Мултипли ХЦВ субтипови постоје са различитим секвенцама аминокиселина (генотипови); ови субтипови варирају географски и имају улогу у вируленцији болести. Већина случајева хепатитиса *C* је супклиничка, чак и у акутном стадијуму. Инфекција има много већи ниво хроничитета од ХБВ (око 75%).

Хепатитис Е вирус (ХЕВ) је *РНК* агенс одговоран за појаву епидемија акутног хепатитиса, а посебно се шири водом. Обично се појављују у земљама у развоју. Инфекција може бити озбиљна, посебно код трудница,

али нема појаве хроничних облика болести нити хроничних носилаца вируса.

Хепатитис Г вирус (ХГВ) је нови флавиовирус сличан агенсу који је био детектован код неколико случајева *non-A-E* хепатитиса; ХГВ се може пренети путем крви и може дати хроничне облике болести. Нејасна је његова улога у развоју хроничних хепатитиса.

Епидемиологија

ХАВ се примарно шири фекалнооралним контактом; крв и секрет такође могу бити заразни. Присуство вируса у фецесу је изражено током инкубационог периода и престаје неколико дана по почетку симптома, тако да заразност обично престаје када се хепатитис А дијагностикује. Зараза се може ширити и путем хране и воде и то се обично дешава у неразвијеним земљама. Конзумирање сирових морских плодова може некада бити одговорно за појаву инфекције. Могу се појавити и спорадични случајеви као резултат директног контакта са оболелим. Већина инфекција пролази као супклиничка форма и остаје непрепозната, тако да су испитивања изложености популације овом вирусу показала значајну експозицију вирусу која варира са узрастом, социоекономским статусом, географским положајем и другим факторима. У неким земљама вирусу је било изложено више од 75% популације одраслих.

ХБВ се обично преноси парентералним путем, типично путем заражене крви или крвних продуката. Рутински прегледи давалаца крви на *HBsAg* драматично су смањили појаву посттрансфузионе ХБВ инфекције, али преношење преко игле код наркомана остаје важан проблем. Ризик је повећан код болесника на хемодијализи и код онколошких болесника, као и код здравствених радника који су у контакту са крвљу. Непарентерални начин преноса се јавља и код хетеро- и код хомосексуалаца и у затвореним установама (нпр. оних за ментално оболеле, као и код оних у затворима), али је заразност далеко мања него код ХАВ. Нејасна је трансмисија путем убода инсеката. Многи случајеви акутног хепатитиса Б се појављују спорадично без познатог извора. Број непрепознатих случајева је много мањи него код ХАВ. Хронични носиоци ХБВ представљају резервоар за ширење инфекције. Преваленција варира у зависности од више фактора, укључујући географски положај (нпр. ниже је од 0,5% у Северној Америци и у северној Европи, а виша од 10% у региону Далеког истока). Вертикална трансмисија од мајке детету је делом одговорна за ширење болести, посебно у срединама са високом преваленцијом. ХБВ је удружена са разним болестима јетре, од супклиничке форме преносиоца вируса до акутног хепатитиса, хроничног хепатитиса, цирозе и хепатоцелуларног карцинома. Недовољно је разјашњена његова веза са низом обољења, као што су полиартеритис нодоза и друге колагенозе васкуларног типа, мембра-

нозни гломерулонефритис, есенцијална мешана криоглобулинемија и папуларни акродерматитис деце. Етиопатогенетска улога ХБВ код ових поремећаја није јасна, али код неких пацијената постоји ткивни депозит имуног комплекса који садржи вирусни антиген.

ХЦВ изазива најмање 80% посттрансфузионих хепатитиса и одређени део спорадичних акутних хепатитиса. Код многих случајева хроничног хепатитиса, цирозе и хепатоцелуларног карцинома који се не везују за ХБВ, узрок је ХЦВ. Инфекција се најчешће шири путем крви, било преко трансфузије или интравенске злоупотребе лекова. Може се јавити и сексуална трансмисија, као и вертикална трансмисија са мајке на плод, али је у односу на ХБВ ретка. У здравој популацији је мали број носилаца ХЦВ, а када постоје обично већ имају супклиничку форму хроничног хепатитиса или цирозе. ХЦВ је удружен са есенцијалном мешаном криоглобулинемијом, затим код 60-80% болесника са дијагнозом *Porphyria cutanea tarda* постоји и ХЦВ, док код оболелих примарно од ХЦВ ретко настаје порфирија, и може да се јави код оболелих од гломерулонефритиса (механизам није сасвим јасан). Код 25% болесника са алкохолним обољењем јетре јавља се ХЦВ, али је непознат разлог јер мали број алкохоличара уједно злоупотребљава и лекове. ХЦВ може деловати синергистички на алкохолно обољење јетре, и обрнуто.

ХЕВ је одговоран за повремене епидемије акутног хепатитиса у неразвијеним областима; ове епидемије су сличне ХАВ епидемијама. Спорадични случајеви се такође јављају, вероватно се шире ентаралним путем. Има неких случајева спорадичног акутног и хроничног хепатитиса које изазива ХГВ или други непознати *non-A-E* агенси.

ХАВ инфекција има инкубациони период 2-6 недеља, ХБВ око 6-25 недеља и ХЦВ 3-16 недеља. Сви узрасти су захваћени, мада ХАВ најчешће захвата децу и младе.

Патологија. Без обзира на узрочни агенс, сви ацинуси јетре су захваћени местимичним пропадањем ћелија са ацидофилном хепатоцелуларном некрозом и моноклеарним запаљењским инфилтратом. Чак и код раних случајева постоје хистолошки докази о регенерацији ћелија. Ретикулин који се налази у основи обично је очуван тако да настаје потпуни хистолошки опоравак, осим уколико не дође до масивне некрозе која уништава читав ацинус. У већини случајева патохистолошки налаз је исти без обзира на узрочника. Хепатитис Б може повремено да се дијагностикује по специфичном стакластом изгледу хепатоцита, који је последица *HBsAg* у цитоплазми и посебних имунолошких ланаца. Ови налази су много специфичнији за хронични ХБВ.

Клиничка слика. Хепатитис може да варира од болести благог тока сличног грипу до фулминантне фаталне инсуфицијенције јетре, у зависности од имунолошког одговора пацијента и других недовољно

познатих фактора у вези са вирусом. Продромална фаза обично почиње изненада са израженом анорексијом (поремећај укуса цигарета је карактеристичан за пушаче), општом слабошћу, мучнином и повраћањем и често грозницом. Уртикаријална осипа и артралгије повремено настају, посебно код ХБВ инфекције. После 3-10 дана појављује се тамна пребојеност урина и жутица (иктеријна фаза). Системски симптоми се обично повлаче у овој фази и болесник се осећа боље иако се жутица погоршава. Жутица достиже врхунац током 2-4 недеље, а затим се повлачи и почиње фаза опоравка. Физикални преглед показује жутицу. Јетра је обично увећана и често напета, али ивице остају мекане и глатке. Блага спленомегалија постоји у 15-20% случајева. Знаци хроничног хепатитиса се не виде код некомплицованих случајева.

Лабораторијски налази. Повишене вредности трансаминаза су основни налаз. Високе вредности се јављају већ у продромалној фази, а највише су пре најизраженије жутице, затим полако падају током периода опоравка. Типичне вредности за АСТ - аспартат-аминотрансфераза (раније СГОТ) и АЛТ - аланин-аминотрансфераза (раније СГПТ) су 500 - 2.000 *u/L* иако је корелација са клиничким стањем слаба. АЛТ је типично већа од АСТ, што може бити од важности у диференцирању у односу на алкохолни хепатитис код кога је обично обрнуто. Повећање уробилиногена у урину претходи жутици а његово рано откривање помаже у постављању дијагнозе. Вредности хипербилирубинемije варирају. Вредности алкалне фосфатазе су обично умерено повишене, сем код тешке холестазе. Значајно продужење протромбинског времена је неуобичајено и ако се јави, указује на тежак облик болести. Број леукоцита је нормалан или лако снижен, а крвни размаз показује неколико атипичних лимфоцита.

Дијагноза. У продромалној фази хепатитис је маскиран клиничком сликом грипа или њему сличних болести и тешко се дијагностикује. Оштећење јетре лековима и други облици токсичног хепатитиса се искључују већ на основу анамнезе. Продромална дифузна аденопатија и гушобоља са атипичном лимфоцитозом у периферној крви, могу указати на инфективну моноклеозу. Хепатитис алкохоличара се, поред анамnestичких података о конзумирању алкохола, карактерише постепенијим почетком симптома и присуством спајдер невиса (*Spider nevus*) или других знакова хроничне хепатоцелуларне болести. Вредности трансаминаза нису толико повишене и АСТ је типично виша од АЛТ. Тумори и екстрахепатична опструкција се обично лако разликују од хепатитиса. Биопсија јетре се ради само у случајевима када је дијагноза нејасна уз све остале дијагностичке поступке. *Hepatitis A* се дијагностикује детекцијом *IgM* антитела; *IgG* антитела су показатељ изложености вирусу, али не и тренутне инфекције.

Hepatitis B се специфично дијагностикује идентификацијом *HBsAg* у серуму, а уколико се то не постигне, не искључује се текућа инфекција. У тим случајевима детекција анти-ХБ антитела *IgM* класе потврђује дијагнозу.

Дијагноза хепатитиса *C* се заснива на детекцији серумских антитела (анти-ХЦВ), која нису протективна већ указују на активну инфекцију. Прва генерација серолошких тестова је често била лажно позитивна, али друга и трећа генерација тестова је много поузданија. Антитела на ХЦВ се појављују обично неколико недеља после акутне инфекције, тако да негативан тест не искључује скорашњу инфекцију. Постоје специјализоване лабораторије које могу да детектују квалитативно и квантитативно ХЦВ-РНК, али овај поступак још увек није у широкој употреби.

Прогноза. Хепатитис се спонтано повлачи за 4-8 недеља. Повољна прогноза је мање вероватна за ХБВ него за ХАВ инфекцију, нарочито код старијих и после трансфузије, када mortalитет достиже 10-15%. Ток хепатитиса *C* је флукутирајући, са варирајућим вредностима трансаминаза током месеци и година. Хепатитис *A* се у потпуности повлачи, сем код ретких фулминантних случајева; цироза и хронични хепатитис се не развијају. Хроничитет се јавља у 5-10% ХБВ инфекције. Може се јавити блага перзистентна инфламација, хронични хепатитис са евентуалном цирозом и супклинички облик хроничних носилаца вируса. Хронични ХБВ може директно да изазове хепатоцелуларни карцином. Хепатитис *C* има највећу способност развоја хроничног облика болести, чак у 75-80%, иако је иницијална болест (парадоксално) обично блага. Хронични хепатитис је обично бенигни и супклинички, али се у најмање 20% случајева развија цироза чак и после деценије од почетка. Постоји ризик од развоја хепатоцелуларног карцинома како код хроничног облика болести, тако и код већ развијене цирозе.

Профилактика. Лична хигијена помаже у првенцији ширења ХАВ. Мора се пажљиво руковати крвљу и столицом оболелих. Изолација пацијената оболелих од хепатитиса *A* може делимично утицати на ширење болести, али код хепатитиса *B* и *C* нема никаквог ефекта. Посттрансфузиона инфекција хепатитисом *B* и *C* је драматично смањена интензивном контролом давалаца.

Ефикасност пасивне профилаксе са глобулинским препаратима је дискутабилна, узимајући у обзир несигурност варирајућих вредности титра антитела. Стандардни имуни глобулин штити против клинички јасног хепатитиса *A* и треба га дати особама из непосредног контакта са оболелим – доза се креће, по разним ауторима, од 0,02 *mL/kg* и.м. до 0,06 *mL/kg* (3-5 *mL* за одрасле). Имуни глобулин се, такође, традиционално даје туристима који планирају продужени боравак у ендемским областима, иако је анти-ХАВ вакцина бољи

избор. Имуни глобулин није много ефикасан против хепатитиса Ц. Хепатитис-Б имуни глобулин (ХБИГ) садржи много већи титар антитела против ХБВ, али је скуп. ХБИГ (0,06 mL/kg и.м. током 24 часа, па затим месец дана касније) треба дати особама које су изложене акциденталном убоду игала уз могући контакт са *HbsAg*-позитивном крвљу; у случајевима сексуалног контакта са инфицираним особама треба дати 0,06 mL/kg и.м. у оквиру 2 недеље од последњег контакта. У овим случајевима је пожељна и истовремена вакцинација. ХБИГ је у 70% случајева ефикасан у превенцији хроничне ХБВ инфекције код новорођенчади од *HbsAg*-позитивних мајки; 0,5 mL и.м. треба дати у првих 12 сати од рођења, уз ХБВ вакцинацију.

Недавни докази показују да хронични хепатитис Ц може бити превениран ако се акутна инфекција лечи интерфероном – доза је 5 милиона i.j.s.c. дневно током 4 недеље, затим три пута недељно током следећих 20 недеља. Међутим, само мали део ХЦВ инфекције је препознат у акутној фази, тако да овај поступак у суштини има мали утицај на укупну преваленцију хроничног облика болести.

Вакцинација против ХБВ даје готово универзални анти-*Hbs* одговор код нормалних прималаца и доводи до драматичне редукције (око 90%) инциденције ХБВ инфекције; пацијенти на дијализи, пацијенти са цирозом и други имунокомпромитовани примаоци имају слабији одговор. Постојеће вакцине су безбедне а нежељени ефекти су минимални. На планове вакцинација утичу високи трошкови. Вакцинација после излагања се препоручује код новорођенчади *HbsAg*-позитивних мајки (у комбинацији са ХБИГ). Такође, треба је дати после убода иглом која је била у контакту са *HbsAg*-позитивном крвљу (заједно са ХБИГ). Профилактичка вакцинација пре излагања се примењује код новорођенчади и адолесцената. Овако широко поље за вакцинацију може драматично да смањи светски резервоар ХБВ носилаца, велику распрострањеност болести и, евентуално, високу преваленцију хепатоцелуларног карцинома у ендемским подручјима. У најмањој мери вакцинација се саветује особама које су изложене контакту са оболелима, на пример, запослени у јединицама за дијализу, медицинско и друго особље које је изложено контакту са крвљу, зубари, запослени у установама за ментално ретардиране и мушкарци хомосексуалци.

Вакцина против ХАВ је безбедна и ефикасна и обезбеђује дужу заштиту од профилактичког давања имуног глобулина (вероватно неколико година). Туристи који иду у ендемска подручја треба да приме вакцину. Не постоји вакцина за ХЦВ.

Лечење. У већини случајева нема потребе за посебним лечењем. Апетит се обично враћа после првих неколико дана. Научно није потврђена неопходност за дијеталном исхраном и мировањем. Нису неопходни

витамини, а кортикостероиди су контраиндиковани у уобичајеним случајевима. Већина болесника се може безбедно вратити на посао по повлачењу жутице, чак иако су повишене вредности трансаминаза.

Акутни вирусни хепатитис – варијанте

Аниктерични хепатитис, блажа грипу слична болест, протиче без жутице и може бити једина манифестација акутног хепатитиса, посебно код деце са ХАВ инфекцијом и код ХЦВ инфекције. Уколико се не региструје повишење вредности трансаминаза, дијагноза се често не поставља.

Рецидивирајући хепатитис се јавља код малог броја пацијената током фазе опоравка. Ово не указује на хроничитет и прогноза генерално остаје добра. Код ХЦВ, међутим, варијације вредности серумских трансаминаза указују најчешће на хроничитет процеса.

Холестазни хепатитис се карактерише перистирањем жутице и повишеним вредностима алкалне фосфатазе праћених сврабом, упркос општој регресији инфламације ткива. Понекад је потребна додатна дијагностика како би се издиференцирао у односу на екстрахепатичку опструкцију. Давање холестирамина 8-16 g/дневно може ублажити свраб. По правилу, долази до резолуције процеса.

Фулминантни хепатитис је редак синдром и обично се јавља код ХБВ инфекције или због дејства токсичних агенаса или лекова. ХАВ је ретко одговоран за његов настанак, а улога ХЦВ је недовољно позната. Нагло клиничко погоршање са појавом хепатичке енцефалопатије представља озбиљно обољење, тако да се у неким случајевима кома развија у току неколико часова уз појаву едема мозга. Тада се у основи налази масивна некроза јетре са смањењем њене величине (тзв. акутна жута атрофија). Крварење је често и настаје због хепатоцелуларне инсуфицијенције и дисеминоване интраваскуларне коагулације. Функционална инсуфицијенција бубрега се често развија и све заједно има фаталан исход.

Преживљавање код одраслих је врло ретко, док је код деце прогноза мало боља. Уколико дође до опоравка, он је потпун. Наду у опоравак дају високи стандарди постигнути у нези ових болесника у интензивним јединицама. Постојеће терапијске мере, као што су високе дозе кортикостероида, трансфузије и примена простагландина нису дале очекиване резултате. Хитна трансплантација јетре је умерено успешна и може спасити живот, али захтева прецизну селекцију случајева и врло разрађену логистику за ове компликоване поступке.

Хронични хепатитис

Хронични хепатитис обухвата читав спектар поремећаја између акутног хепатитиса и цирозе.

Хепатитис који траје дуже од 6 месеци дефинише се као хронични, иако многи сматрају да је то дискутабилно. Сложена терминологија је створила конфузију. Све донедавно случајеви су били класификовани хистолошки, као: хронични перзистентни, хронични лобуларни или хронични активни хепатитис с клиничким током и секвелама. С обзиром на то да се у новије време зна више о мултиплим узроцима хроничног хепатитиса, уз етиолошку дијагнозу инстистира се на хистолошким карактеристикама када год је могуће (нпр. хронични хепатитис *C* са благом перипорталном инфламацијом или аутоимуни хепатитис са раном цирозом).

Етиологија и патогенеза. Хепатитис *B* вирус (ХБВ) и хепатитис *C* вирус (ХЦВ) су главни узроци хроничног хепатитиса; 5-10% случајева хепатитиса *B* (са или без ко-инфекције вирусом *D*), а око 75% случајева хепатитиса *C* постају хронични. Инфекција вирусом хепатитиса *A* или *E* не доводи до хроничног облика болести. Тачан механизам настајања хроничитета није познат, али се сматра да сам вирус и његов директни цитопатолошки потенцијал играју малу улогу; истиче се да доминантно место припада имунолошко-посредованој реакцији домаћина на инфекцију која је узрок оштећењу јетре. Улога хепатитис *G* вируса није позната.

Разни лекови могу изазвати хронични хепатитис, укључујући изониазид, метилдопу, нитрофурантоин и, могуће, ацетаминофен. Патогенеза зависи од лека и може бити последица оштећеног имуног одговора, цитотоксичних интермедијарних метаболита или одређених генетских метаболичких поремећаја.

Ретка Вилсонова болест (*Wilson's disease*) се може манифестовати као хронични хепатитис, што треба узети у обзир код деце и младих са оваквом клиничком сликом. Понекад и дефицит 1-анти трипсина може изазвати хронични хепатитис иако је цироза чешћа.

Многи случајеви су идиопатски. Висок проценат ових случајева има наглашен имунолошки аспект, тако да се сврставају у аутоимуна обољења. Преглед разних налаза указује на имунолошке механизме - коегзистенцију клиничких и серолошких имуних маркера, удруженост са *HLA-B8* и *-DR3* хаплотиповима, екстензивну перипорталну инфилтрацију са *T* лимфоцитима и плазма ћелијама, комплекс у *in vitro* дефектима у ћелијском имунитету и имунорегулаторним функцијама, као и добар одговор на терапију кортикостероидима и имуносупресивним лековима. Међутим, чињеница да још нису идентификована аутоантитела на хепатоците говори против ове хипотезе.

Клиничка слика варира. Отприлике 1/3 случајева се надовезује на акутни хепатитис, а сви остали настају

de novo. Многи пацијенти су асимптоматски, нарочито са хроничним хепатитисом *C*. Јављају се неспецифични симптоми попут малаксалости, умора и анорексије, а понекад се јавља и грозница са неодређеном тежином у горњем делу трбуха. Жутица је често одсутна. Знаци хроничног обољења јетре (нпр. спленомегалија, спајдер невуси, задржавање течности) могу се евентуално јавити, али код многих пацијената поремећај остаје супклинички током много година, чак и деценија. Код аутоимуних облика мултисистемске или „имуно“ манифестације често настају, посебно код младих жена. Може бити захваћен било који органски систем, тако да се могу јавити акне, аменореја, артралгија, улцеративни колитис, плућна фиброза, тиреоидитис, нефритис и хемолитичка анемија. Мањи број болесника оболева од преобладајућег холестатског облика са примарном билијарном цирозом.

Лабораторијски налази обухватају доказ о активnoj хепатоцелуларној инфламацији са преобладајућим скоком трансаминаза и варијабилним вредностима билирубина и алкалне фосфатазе. АЛТ и АСТ су типично 100-500 и.ј./L, а повремено вредности могу ићи и до 1.000 и.ј./L, па тако личе на акутни хепатитис. У тим случајевима други лабораторијски налази могу указати на хроничитет (нпр. ниски серумски албумини). Лабораторијски налази који говоре о холестази, најчешће доминирају. Серолошки „имуни“ маркери су присутни у аутоимуној варијанти и укључују повишене вредности IgG, присуство антинуклеарних антитела, антиактин антитела (за глатке мишиће), LE ћелије, реуматоидни фактор и антитела против микростома ћелија јетре и бубрега. Ови маркери су обично одсутни код хроничног хепатитиса изазваног вирусима и лековима. Присуство ХБВ површног антигена и анти-ХЦВ у серуму, показује да се ради о вирусном узрочнику.

Дијагноза. Болест треба разликовати од алкохолног обољења јетре, рецидивирајућег акутног вирусног хепатитиса и примарне билијарне цирозе. Дефинитивна дијагноза се може поставити тек после биопсије јетре. Благо случајеви могу имати минорну хепатоцелуларну некрозу и инфламаторну ћелијску инфилтрацију, обично у порталним регионима, са очуваном нормалном архитектуром ацинуса, без или са минималном фиброзом. Овакви случајеви ретко доводе до клинички значајне болести јетре или цирозе. У тежим случајевима биопсија показује перипорталну некрозу са моноклеарном ћелијском инфилтрацијом, уз различиту перипорталну фиброзу и пролиферацију билијарних дуктуса. Нормална ацинусна архитектура може бити поремећена зонама фиброзе, а може постојати коегзистенција цирозе и хепатитиса који је у току. Аутоимуни облици болести имају наглашену инфилтрацију лимфоцитима и плазма ћелијама.

Прогноза је врло различита. Када је изазвана лековима, може доћи до потпуне регресије када се узрочни лек прекине. Случајеви узроковани ХБВ и ХЦВ имају тенденцију лаганог прогреса и обично су резистентни на лечење. Аутоимуни облици болести се побољшавају после примењене терапије. Са адекватном терапијом болесници могу да живе неколико година, па чак и неколико деценија, али се код највећег броја временом развија цироза и хепатичка инсуфицијенција.

Лечење обухвата елиминацију узрочниг агенса (лека) и санирање компликација (нпр. асцитес, енцефалопатија). Аутоимуни хепатитис је најбоље лечити кортикостероидима са/без азатиоприна. Ови лекови супримирају инфламацијску реакцију и утичу на имуни одговор, чиме продужавају преживљавање болесника код којих се симптоми повлаче, биохемијски налази нормализују, и долази до хистолошке регресије инфламације. Међутим, фиброза може да прогредира упркос клиничким и лабораторијским налазима, а покушаји да се терапија прекине обично доводе до рецидива. Код већине болесника је потребна дуготрајна терапија одржавања. Терапија хроничног хепатитиса *Б* и *Ц* се развија. Терапија кортикостероидима је контраиндикована, јер појачава репликацију вируса. Интерферон се користи широко за супресију репликације вируса, али су глобални резултати релативно и делимично задовољавајући. Код ХБВ инфекције даје се 5-10 милиона и.ј. интерферона три пута недељно током 4-6 месеци. Када се престане са његовом применом, код већине пацијената долази до рецидива болести, али код 35-40% оболелих уочава се прекид реакције инфламације са развојем анти-*e* антитела и губитком ХБВ-ДНК у серуму. Одговор се углавном постиже код нециротичних болесника, чија болест релативно кратко траје. Алтернативно лечење хроничне ХБВ инфекције ламивудином у дози од 100 *mg per os/24 часа* даје резултате који су компарабилни са интерфероном и лек се добро подноси, али лечење траје 1-3 године и за то време често долази до мутације вируса.

Потпуна процена ефикасности оба терапијска режима захтева даље студије.

Хронични хепатитис *Ц* се лечи комбинацијом интерферона од 3 милиона и.ј. супкутано три пута недељно, уз додатак оралног рибавирина 1.200 *mg* дневно у две дозе, што даје боље резултате од самог интерферона и што иницијално супримира инфламацију код 2/3 пацијената. Они код којих се постигне позитиван терапијски одговор, даље се третирају 6 или 12 месеци зависно од специфичности вирусног генотипа, али до рецидива обично долази по прекиду терапије. Успешно дуготрајно супримирање болести се постиже код 30-40% болесника. Успешност терапијског одговора зависи како од особености вируса, тако и од хистолошког стадијума болести. Нова генерација интерферона је погоднија за употребу јер се даје само једном недељно и постиже боље ефекте.

Поред ограничене терапијске ефикасности, интерферон је скуп лек, мора се примењивати парентерално, има нежељене ефекте који могу бити и озбиљни. Лечење обавезно треба да се спроводи под надзором специјалисте.

Други антивирусни лекови и имуномодулатори код ХБВ и ХЦВ су још увек у фази испитивања.

Трансплантација јетре није погодна за терминалну фазу болести јетре изазвану ХБВ због агресивне природе болести која се везује и за графт, али лечење ламивудином може минимизирати овај проблем. Трансплантација код хепатитиса *Ц* је много успешнија иако је ХЦВ инфекција рецидивирајућа а клинички ток је миран, и дуготрајно преживљавање је релативно често. У многим центрима за трансплантацију хепатитис *Ц* је најчешћа индикација код одраслих болесника.

Hepatitis - The disease of a modern man

Key words:

acute hepatitis,
chronic hepatitis,
cirrhosis hepatitis.

Abstract

Hepatitis is an inflammation of the liver characterized by diffuse or patchy necrosis affecting all acini. The major causes of hepatitis are specific hepatitis viruses, alcohol, and drugs. Less common causes include other viruses (i.e. infectious mononucleosis, yellow fever, cytomegalovirus) and leptospirosis. Parasitic infestations (e.g., schistosomiasis, malaria, and amebiasis) affect the liver but do not cause true hepatitis. Pyogenic infections and abscesses are also generally considered to be separate problems. Involvement of the liver with tuberculosis and other granulomatous infiltrations is sometimes called granulomatous hepatitis, but the clinical, biochemical, and histological features differ from those of diffuse hepatitis.

Acute viral hepatitis is a diffuse inflammation of the liver, caused by specific hepatotropic viruses (A, B, C, D, E, and G).

Various systemic infections and other illnesses may produce small focal areas of hepatic necrosis and inflammation. This nonspecific reactive hepatitis causes minor liver function abnormalities but is usually asymptomatic.

Chronic hepatitis is a spectrum of disorders between acute hepatitis and cirrhosis. Hepatitis lasting for 6 months is generally defined as chronic, although this is arbitrary. Complex terminology has created confusion. Until recently, cases were classified histologically as chronic persistent, chronic lobular or chronic active hepatitis, with generally differing clinical courses and sequelae. With greater knowledge of the multiple causes of chronic hepatitis, together with the specific etiology, the more attention is paid on the histological status, if known (e.g., chronic hepatitis C with mild periportal inflammation, autoimmune hepatitis with early cirrhosis).

Литература

1. Yachha SK, Poddar U. *Acute viral hepatitis selected queries*. Indian Pediatr. 2006;43(3):503-6
2. Dede F, Ayli D. *Efficient treatment of crescentic glomerulonephritis associated with hepatitis B virus with lamivudin in a case referred with acute renal failure*. Nephrol Dial Yachha SK, Poddar U. *Acute viral hepatitis: selected queries*. Indian Pediatr 2006; 43(7):503-6. *Transplant* 2006; 21(12):3613-14.
3. Cowie BC. *Is there an optimal genetic target for molecular analysis of hepatitis B virus transmission?* J Clin Microbiol 2006; 44(8):3051.
4. Hui CK, Bowden S, Zhang HY, et al. *Comparison of Real-Time PCR Assays for Monitoring Serum Hepatitis B Virus DNA Levels during Antiviral Therapy*. J Clin Microbiol 2006; 44(8):2983-7.
5. Mehlmann M, Dawson ED, Townsend MB, et al. *Robust Sequence Selection Method Used To Develop the FluChip Diagnostic Microarray for Influenza Virus*. J Clin Microbiol 2006; 44(8):2857-62.
6. Tran N, Berne R, Chann R, et al. *European multicenter evaluation of high-density DNA probe arrays for detection of hepatitis B virus resistance mutations and identification of genotypes*. J Clin Microbiol 2006; 44(8):2792-800.
7. Buckton AJ, Ngui SL, Arnold C, et al. *Multitypic hepatitis C virus infection identified by real-time nucleotide sequencing of minority genotypes*. J Clin Microbiol 2006; 44(8):2779-84.
8. Bacon BR, McHutchison JG. *Into the light: strategies for battling hepatitis C*. Am J Manag Care 2007; 13 Suppl 12: S319-26.
9. Ayaz C, Celen MK, Yuce UN, Geyik MF. *Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C*. World J Gastroenterol 2008; 14(2):255-9.
10. Hwang SY, Lee HJ, Park KT, et al. *Effectiveness and complications of combination therapy with interferon alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C*. Korean J Gastroenterol 2007; 49(3):166-72.
11. Monga A, Makkar RP, Arora A, Mukhopadhyay S, Gupta AK. *Case report: Acute hepatitis E infection with coexistent glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. Can J Infect Dis 2003; 14(4):230-1.