

ŠTO TREBA ZNATI LIJEČNIK OPĆE/OBITELJSKE MEDICINE O VIRUSNIM HEPATITISIMA

JASNA VUČAK i ENA VUČAK¹

*Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Sukošan i
¹Zavod za hitnu medicinu Zadarske županije, Zadar, Hrvatska*

Virusni hepatitis je sistemska bolest koja predominantno zahvaća jetru. Danas ih dijelimo prema uzročniku na virusni hepatitis A, B, C, D i E te prema trajanju na akutni i kronični. Iako je klinička slika kod svih hepatitisa slična, posebni javnozdravstveni problem je sklonost pojedinih virusa da uzrokuju kronične oblike bolesti s teškim posljedicama. U kliničkoj slici dominira umor, mučnina, smanjeni apetit, subfebrilitet, gađenje prema cigaretama dok se u statusu najčešće nalaze povećana jetra i slezena, adenopatija i nerijetko žutica. U osnovnim laboratorijskim nalazima nađu se povišeni jetreni enzimi aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotransferaza (ALT), alkalna fosfataza (AP), a kod kroničnog oblika i laktat dehidrogenaza (LDH). Za dokazivanje pojedinog etiološkog entiteta nužni su serološki testovi. Uloga liječnika opće/obiteljske medicine je u provođenju preventivnih mjera kao što su edukacija i cijepljenje, u prepoznavanju pacijenata s povećanim rizikom od obolijevanja od virusnih hepatitisa, u prvom redu HBV i HCV, te u provođenju odgovarajuće dijagnostike – osnovnih laboratorijskih i seroloških pretraga. Nakon utvrđivanja bolesti potrebno je poduzeti sve odgovarajuće mjere (podrška, edukacija, praćenje) kako bi se izbjegla kronifikacija bolesti. Kod obolijevanja od kroničnog hepatitisa potrebno je u konzultaciji s infektologom i/ili gastroenterologom provesti liječenje i praćenje pacijenta do zalječenja. Ako se utvrdi daljnja progresija bolesti (ciroza/hepatocelularni karcinom) potrebno je daljnje praćenje pacijenta te konzultacija specijaliziranih centara u vezi daljnjeg liječenja, u prvom redu transplantacije jetre.

Ključne riječi: virusni hepatitisi, obiteljska medicina

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Jasna Vučak, dr. med.
Spec. ord. opće med. J. Vučak
Ulica XVIII br 10
23206 Sukošan, Hrvatska
E-pošta: jasna.vucak@yahoo.com

UVOD

Virusni hepatitis je sistemska bolest koja predominantno zahvaća jetru. Danas ih dijelimo prema uzročniku na virusni hepatitis A, B, C, D i E te prema trajanju na akutni i kronični. Iako je klinička slika kod svih hepatitisa slična, posebni javnozdravstveni problem je sklonost pojedinih virusa da uzrokuju kronične oblike bolesti s teškim posljedicama. U novije vrijeme su otkriveni hepatitis G virus (HGV) i Torque Teno virus (TTV) čija uloga još nije u potpunosti razjašnjena. Od ostalih virusa koji imaju implikacije na jetrenom tkivu poznati su Epstein-Barrov virus (EBV koji izaziva infektivnu mononukleozu), virus žute groznice, citomegalovirus (CMV), virus herpesa simpleksa, *echo*, *coxackie* virus, te virusi morbila, ru-beole i varičele. Poznavanje ovih virusa je važno zbog diferencijalne dijagnostike. U kliničkoj slici dominira umor, mučnina, smanjeni apetit, subfebrilitet, gađenje prema cigaretama, dok se u statusu najčešće nalazi po-

većana jetra i slezena, adenopatija i nerijetko žutica. U osnovnim laboratorijskim nalazima nađu se povišeni jetreni enzimi aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotransferaza (ALT), alkalna fosfataza (AP) a kod kroničnog oblika i laktat dehidrogenaza (LDH). U elektroforezi proteina mogu se naći sniženi albumini te sniženi omjer albumini/globulini, potom u serumu povišen bilirubin i pozitivan urobilinogen kao i poremećene faktore koagulacije: protrombinsko vrijeme (PV) i/ili internacionalno ujednačen odnos PV (*internationally normalized ratio*, INR). Za dokazivanje jedinog etiološkog entiteta nužni su serološki testovi. Hepatitis A i E su češće akutnog toka, više izražene simptomatologije, uglavnom bez posljedica i traju 2- 4 mj. Hepatitisi uzrokovani virusima B, C i D najčešće imaju subakutni ili kronični tijek, u određenom broju slučajeva predisponiraju pacijenta na razvoj ciroze jetara i hepatocelularnog karcinoma. Neke od karakteristika bolesti te mogućnosti dijagnostike kod svakog pojedinog virusa prikazane su u tablici 1 (1).

Tablica 1.
 Osnovne karakteristike uzročnika virusnih hepatitisisa

	Hepatitis – uzročnik				
	A	B	C	D	E
Izvor virusa	stolica	krv, krvni pripravci tjelesne tekućine (slina, sperma)	krv, krvni pripravci tjelesne tekućine (slina, sperma)	krv, krvni pripravci tjelesne tekućine (slina, sperma)	stolica
Put prijenosa	fekalno-oralni	perkutano, preko sluznice	perkutano, preko sluznice	perkutano, preko sluznice	fekalno-oralni
Inkubacija/prosječno	15-45 (28) dana	40-180 (60) dana	20-120 (50) dana	30-180 (50) dana	15-60 dana
Akutna infekcija	jako izražena	slabo izražena	jako slabo izražena	slabo izražena	slabo izražena
Osnovna laboratorijska dijagnostika	KKS, AST, ALT, GGT, bilirubin, AP, PV, urin	KKS, AST, ALT, GGT, bilirubin, AP, PV, urin	KKS, AST, ALT, GGT, bilirubin, AP, PV, urin	KKS, AST, ALT, GGT, bilirubin, AP, PV, urin	KKS, AST, ALT, GGT, bilirubin, AP, PV, urin
Serologija	IgM anti-HAV	HBsAg, HBeAg, IgM-anti HBc, IgG-anti HBc, Anti HBs, Anti HBc, HBV DNA	Anti-HCV, HCV-RNA, HCV antigen	Anti-HDV, HBsAg, IgM-antiHBc, (N/A)	Anti HEV (N/A)
Kronična infekcija	ne	da (15-25 %)	da (50-70 %)	da, potrebno prisustvo HBV jer sam bez HBV ne može opstati	ne
Prevenција	higijena, aktivna imunizacija, pre i post ekspanzijska pasivna imunizacija	pre i post ekspanzijska imunizacija, probr davatelja krvi, edukacija rizičnih populacija	probr davatelja krvi, edukacija rizičnih populacija	pre i post ekspanzijska imunizacija	sanitacija vode, higijena, cijepjenje (u eksperimentalnoj fazi)

Simptomi kod hepatitisisa su izrazito varijabilni, od češćeg asimptomatskog tijeka bolesti do fulminantnih oblika koji nerijetko završavaju smrtnim ishodom. Ako govorimo o akutnoj fazi bolesti kod simptomatskih oblika se simptomi mogu podijeliti u ove pojedine faze:

Prodromalna faza može nastupiti naglo ili postepeno a odlikuje se pojačanim umorom, mialgijama, anoreksijom, inapetencijom, mučninom, povraćanjem, subfebrilnim temperaturama, sniženom srčanom akcijom, gađenjem prema cigaretama i nelagodnom u gornjem dijelu abdomena (2). S obzirom da u ovoj fazi hepatitis ima slične simptome kao i mnoge druge virusne bolesti posumnjat ćemo da se radi o virusnom hepatitisu najčešće kod postojanja ostalih rizičnih ili predisponirajućih faktora.

Ikterična faza se javlja od petog do desetog dana bolesti, iako se može javiti zajedno s prodromalnim simptomima. U laboratorijskim nalazima tada imamo povišenje aminotransferaza (obično je ALT više povišen od AST), povećane vrijednosti alkalne fosfataze (AP) te konjugiranu bilirubinemiju i pozitivni bilirubin u urinu.

Konvalescentna faza, koja obično traje dva do tri tjedna, kada se postepeno povlače svi simptomi. Laboratorijski parametri se vraćaju u normalu u prosjeku kod HAV za 9 tjedana, a kod HBV za 16 tjedana. Kod 5-10 % slučajeva moguć je protrahirani oblik bolesti dok je fulminatni tijek zabilježen kod 1 % bolesnika.

U dijagnostici se uglavnom koriste laboratorijski i virološki parametri kako je navedeno u tablici 1. Me-

đutim, puno su veći problem predstavljaju kronični oblici bolesti koji su predominantno povezani s HBV i HCV.

ETIOLOGIJA, EPIDEMIOLOGIJA, KLINIČKE KARAKTERISTIKE I ZNAČENJE POJEDINIH UZROČNIKA VIRUSNOG HEPATITISA

Hepatitis A (HAV) uzrokuje pikorna virus koji se klasificira kao enterovirus 72, a u novije vrijeme kao heparnavirus. HAV je sferičnog izgleda, promjera 27 µm, a genomski se radi o jednolančanom RNA s tri odvojene kodne regije. Poznato je 7 genotipova virusa, a kod humanoida su prisutni tipovi 1, 2, 3, i 7.

Epidemiološki to je jedan od najčešćih uzročnika bolesti u svijetu koji se prenosi hranom. Rasprostranjenost mu je direktno povezana sa socioekonomskim pokazateljima pojedinog područja. Infekcija se širi fekalno-oralnim putem, bilo direktno s čovjeka na čovjeka bilo kontaminiranom hranom ili vodom. Epidemija bolesti je češća u razvijenim državama zbog toga što je u nerazvijenima državama stvoren imunitet poboljšanjem u dječjoj dobi kada je klinička slika uglavnom asimptomatska. Iako je bolest u većini slučajeva blaga te ne dovodi do kroničnog hepatitisisa a poboljšanje rezultira doživotnim imunitetom, zabilježeni su i slučajevi fulminantnog hepatitisisa koji ima visoku smrtnost posebno kada je udružen s HCV infekcijom ili u imunokompromitiranih bolesnika. U našoj drža-

vi seroprevalencija iznosi 40,5 % i povećava se s dobi tako da je kod onih preko 70 godina viša od 90 % (3) te se bilježi stalni pad prijave oboljenja od HAV.

Replikacija virusa se događa u citoplazmi hepatocita a oštećenje jetre se javlja kao posljedica imunog odgovora domaćina. Inkubacija je oko 30 dana (15-49). Klinička slika je obično akutnog tijeka i ima sve ranije opisane faze, a posebno je uočljiva pojava tamnog urina i svjetle stolice u prvih nekoliko, obično tri do sedam dana kao posljedica nedostatka bilirubina u stolici te pojava žutice i svrbeža različitog intenziteta. Bolest je uglavnom blagog tijeka, samolimitirajućeg karaktera ali može biti otponac za pojavu autoimunog hepatitisa kod genetski predisponiranih pacijenata. Najčešće javljanje je u jesen i zimi. U osnovnim laboratorijskim nalazima postoji izrazito povišenje razine jetrenih enzima u serumu i to posebno alaninaminotransferaze (ALT >1000 IU/dL), ukupnog bilirubina (>10 mg/dL), sedimentacije eritrocita (SE) te imunoglobulina. Konačna dijagnoza se postavlja dokazom anti-HAV antitijela a zlatni standard akutne bolesti je dokaz IgM anti-HAV dok se preboljenje bolesti dokazuje prisustvom IgG anti-HAV. Bolest je samolimitirajuća i zahtijeva suportivne higijensko-dijetetske mjere. Oko 85 % pacijenata se potpuno oporavi unutar tri mjeseca, a ostali unutar šest mjeseci. Komplikacije su zabilježene uglavnom kod starije populacije (>80 godina) i kod pacijenata koji boluju od HCV (4). Iako postoji učinkovito cjepivo protiv HAV, zbog blagog tijeka bolesti, koja uglavnom ne ostavlja posljedica, cijepljenje se preporuča samo određenim skupinama osoba: pacijenti s kroničnom bolešću jetre, a posebno onima s HCV. Pasivna imunizacija je moguća davanjem specifičnog imunoglobulina unutar dva tjedna od ekspozicije i traje oko šest mjeseci. Međutim, s obzirom da su injekcije jako bolne i potrebno ih je ponavljati svakih tri do šest mjeseci ta je terapija rezervirana samo za visokougrožene s alergijom na HAV cjepivo. Postoji niz komercijalnih pripravaka kojima je moguća aktivna imunizacija među kojima su kod nas najprimjenjiviji Havrix preporučeni za dob od 12 mjeseci do 18 godina u dvije doze (0,6-12 mjeseci) te kombinirani pripravak koji uključuje HAV i HBV Tvinrix za starije od 18 godina u tri doze (0, 1, 6 mjeseci). Smatra se da imunitet nakon tako primljenog cjepiva traje 20-25 godina (5) te se može primijeniti istodobno s drugim cjepivima (difterija, polio, tetanus, bjesnoća, žuta groznica).

Hepatitis B (HBV) je 42- μ m hepadnavirus s djelomično dvolančanim DNA genomom. Sastoji se od unutrašnje proteinske jezgre (hepatitis B core antigen-HBcAg, HBeAg, HBV-DNA i DNAP) i vanjskog površnog omotača (hepatitis B površinski antigen-HBsAg). Postoji devet različitih genotipova virusa (označenih od A do H) koji imaju kliničko značenje s

obzirom na tijek infekcije. Prenosi se kontaminiranim tjelesnim tekućinama (krv, slina, urin, sperma) uglavnom inokulacijom inficirane krvi kod intravenskih ovisnika, homo i heteroseksualnim odnosima, bliskim obiteljskim kontaktima, perinatalnim prijenosom s majke na dijete te nozokomijalnim izlaganjem infektivnom materijalu (6). Otkada se rutinski provodi testiranje davatelja krvi na HBsAg taj put prijenosa je iskorijenjen kao i prijenos HBsAg pozitivnih majki na dijete tijekom poroda uvođenjem cijepjenja u rodilištu. Incidencija se kontinuirano smanjuje i od 1980-ih je smanjena za 75 %.

Hepatitis C (HCV) pripada skupini flavivirusa (hepacivirus) s jednolančanim RNA genomom koji ima veliki broj tipova i subtipova. HCV se prenosi putem zaražene krvi, dok je prijenos kontaminiranim tjelesnim tekućinama vrlo rijedak što rezultira visokom prevalencijom bolesti među ovisnicima. Ipak oko 45 % putova prijenosa infekcije ostaje nerazjašnjeno. Prevalencija je oko 3 % s vrlo velikim razlikama - dok u Ujedinjenom Kraljevstvu i Skandinaviji iznosi manje od 1 %, u Egiptu je 24,3 % (7). U Hrvatskoj je prevalencija slična kao u razvijenim europskim državama i iznosi 0,9 % (6).

Hepatitis D (HDV) je maleni, defektni virus RNA gena koji ne može opstati bez prisustva HBV. U Hrvatskoj nije zabilježena prijava HDV.

Hepatitis E (HEV) je jednolančani RNA virus i pripada obitelji calicivirusa. Virus ima niz subtipova od kojih su najpoznatiji meksički i burmanski, a prenosi se zaraženom vodom/hranom. U Hrvatskoj je rijedak, najčešće kao uvezena bolest iz endemskih krajeva (Afrika, Azija) a vrijeme javljanja je ljeto i jesen.

DIJAGNOSTIKA, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA S KRONIČNIM HEPATITISOM

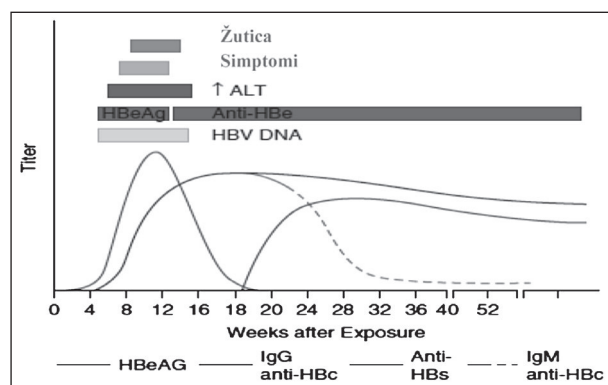
Dok su akutni oblici virusnih hepatisa samoizlječive bolesti koje u pravilu ne ostavljaju posljedice, kronični oblici virusnih hepatitisa su veliki problem kako za pacijenta tako i za cjelokupni zdravstveni sustav. Kronične virusne hepatitisne koji u konačnici mogu završiti fibrozom i cirozom jetre, kao i razvojem hepatocelularnog karcinoma (HCC) izazivaju HBV, HCV i HDV i uglavnom se razvijaju kao posljedica neadekvatnog imunog odgovora domaćina (7).

Kronični hepatitis B (HBV)

HBV ima 100 puta veći zarazni potencijal nego humani imunodeficijentni virus (HIV) i za razliku od mnogih drugih virusa preživljava van domaćina duže od tjedan dana (8). Smatra se da će 5-30 % pacijenata s

akutnim HBV razviti kronični oblik bolesti i to značajno češće ako je infekcija nastupila u dobi do 5 godina, te u odrasloj dobi kod imuno kompromitiranih kada je mogućnost obolijevanja i do 50 % veća (9). Posebno su ugrožene neke grupacije pacijenata: osobe sa spolno prenosivom bolešću (STD) u anamnezi, ukućani oboljelih od HBV, homoseksualci, promiskuitetne osobe, pacijenti na hemodijalizi, intravenski ovisnici, novorođenčad majki oboljelih od HBV i zdravstveni djelatnici.

Inkubacija HBV traje jedan do četiri mjeseca, tijekom bolesti je uglavnom blag i kod 90 % djece i 70 % odraslih prođe neprepoznato, a liječenje se svodi na potporne mjere. Obično prvi pokazatelj bolesti bude alteracija transaminaza bez znakova akutne bolesti ili bilo kakvih drugih simptoma. Fulminantni hepatitis se razvija kod oko 1 % pacijenata i ima visoku smrtnost. Uobičajeni tijek bolesti kao i dinamika seroloških pokazatelja (10) prikazani su na sl. 1.



Sl. 1. Tijek bolesti i serološki pokazatelji kod HBV (10)

U tablici 2. navedeni su parametri koji nam pomažu u distinkciji težine bolesti te odluci o potrebi bolničkog liječenja (ne samo kod HBV nego i kod drugih bolesti s utjecajem na jetru). Blaga i umjerena afekcija jetre u pravilu ne zahtijevaju hospitalizaciju dok veliki stupanj oštećenja, procijenjen pokazanim parametrima, zahtijeva bolničku skrb.

Tablica 2.
 Laboratorijski pokazatelji stupnja oštećenja jetre

Parametar	Stupanj oštećenja jetre		
	blagi	umjereni	veliki
ALT – povećanje razine u serumu	<3x	3-10x	>10x
Uk. bilirubin (μmol/L)	17,1-34,2	34,2-85,5	>85,5
Albumini (g/L)	>35	33-34	<32
Omjer albumini/globulini	1,3-1,6	1,0-1,3	<1,1
γ-globulin	<21	22-25	>26
PTA (%)	71-79	61-70	<60

Kronični HBV se definira postojanjem pozitivnog hepatitisa B površinskog antigena (HBsAg) duže od šest mjeseci i uvriježena je podjela na četiri stadija bolesti (11) koji se uglavnom odnose na stupanj imunog odgovora domaćina. Prvi stadij je stadij imunosne tolerancije. Virus se slobodno razmnaža u krvi ali ne izaziva nikakvih simptoma, jer imuni sistem ne reagira na prisutnost virusa. Kod odraslih u pravilu traje vrlo kratko, dok kod djece i imuno kompromitiranih može trajati puno dulje (i nekoliko godina).

Drugi stadij koji se razvija nakon razaranja hepatocita i imunog odgovora domaćina, ako traje duže od šest mjeseci, dovodi do povećanog rizika za razvoj ciroze i HCC koji dovode do smrti kod 15-20 % oboljelih.

Treći stadij podrazumijeva serokonverziju odnosno stvaranje antitijela koja u potpunosti dovode do odstranjenja virusa dok je četvrti stadij završetak odgovora domaćina i izliječenje, odnosno razvoj imuniteta na HBV.

Stadij bolesti s obzirom na serološke pokazatelje prikazan je u tablici 3.

Tablica 3.
 Serološki pokazatelji s obzirom na stadij bolesti kod HBV

HBV infekcija	HBsAg	anti HBsAg	anti HBcAg	anti Hbe
Akutna	poz (+)	neg (-)	IgM	neg (-)
Kronična s aktivnom replikacijom virusa	poz (+)	neg (-)	IgG	neg (-)
Kronična sa slabom replikacijom virusa	poz (+)	neg (-)	IgG	poz (+)
Preboljenje	neg (-)	poz (+)	IgG	poz(+)/neg(-)
Cijepljenje	neg (-)	poz (+)	IgG	neg (-)

Kronični HBV je povezan s nizom drugih bolesti: autoimuni hepatitis, poliarteritis nodoza, reumatoidni artritis, autoimuni tireoiditis, dijabetes tip 1, antifosfolipidni sindrom, multiproliferativni glomerulonefritis, uveitis i sistemski vaskulitis (12).

Dijagnoza HBV infekcije postavlja se već spomenutim serološkim testovima dok se kod aktivnih oblika kroničnog HBV određuje i HBV DNA najčešće korištenjem lančane reakcije polimeraze (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) kako bi se utvrdio točan broj replikacija virusa.

U diferencijalnoj dijagnostici stanja povezanih s povišenim transaminazama (13) možemo se koristiti podacima na tablici 4.

Tablica 4.
 Diferencijalna dijagnostika kod povišene razine jetrenih enzima u serumu

Bolest jetre		Ostali uzroci
AST < ALT	AST > ALT	
Kronični virusni hepatitis (HBV, HCV)	alkoholno oštećenje jetre	kardiovaskularne bolesti (infarkt miokarda, srčano zatajenje)
Oštećenje jetre lijekovima	ciroza (uzrokovana HBV, HCV, NASHD, Wilsonova bolest)	hormonalni poremećaji (bolesti štitnjače, adrenalna insuficijencija)
Autoimuni hepatitis		anoreksija nervoza
Nealkoholna steatoza jetre (NASHD)		miopatija (ozljede mišića, ekstremna tjelesna aktivnost)
Toksično-kemijsko oštećenje jetre		celijakija
Genetske bolesti (Wilsonova bolest, hemokromatoza, deficijencija alfa-1 antitripsina)		
Kongestivna hepatopatija		
Maligna infiltracija		

Iako se u probiru pacijenata za razvoj ciroze i HCC koriste tumorski biljezi (alfa fetoprotein) i ultrazvučni nalazi, korist od toga ostaje upitna. Iako se bolest javlja najčešće 20-30 godina nakon infekcije i nema prospektivnih studija koje bi ukazivale na bolju prognozu, ako se bolest ranije otkrije, Američko društvo za bolesti jetre, *Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) preporuča kontrole u razmacima od šest mjeseci kod muških pacijenata starijih od 45 godina s kroničnim aktivnim HBV, kod onih s biopsijom dokazanom cirozom i kod onih koji u obitelji imaju oboljele od HCC (11).

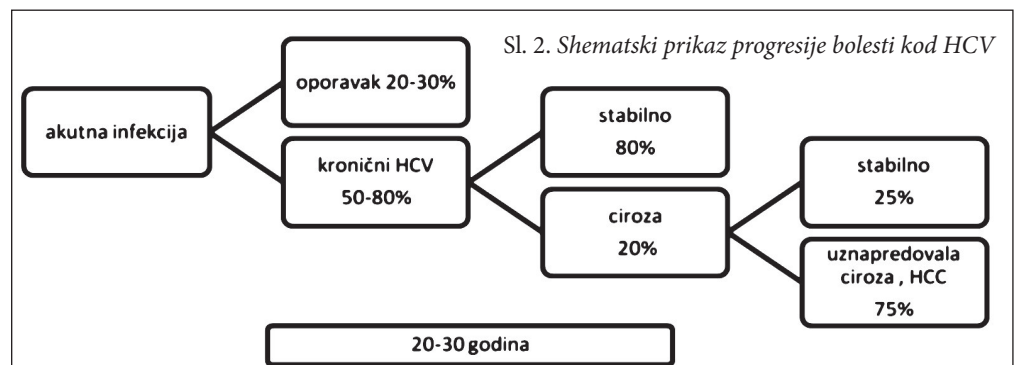
Terapija je u prvom redu potporna i primjenjuje se kod svih uzročnika virusnih hepatitisa: mirovanje, adekvatna prehrana, izbjegavanje alkohola i lijekova. U situacijama povećane sklonosti razvoju komplikacija (ciroza, HCC) kao i kod HBeAg pozitivnih pacijenata sa značajnim povišenjem jetrenih enzima mogu se davati imunomodulatori – u prvom redu rekombinantni interferon α -2b i/ili antivirusici (lamivudin, adefovir). Cilj liječenja je konverzija HBeAg pozitivnih u anti HBe i sprje-

čavanje komplikacija. U novije vrijeme se kombinirana terapija tenofovirom i peg-interferonom α -2a pokazala najučinkovitijom (14). Terapija se provodi u uskoj suradnji s infektolozima/gastroenterolozima a kontraindicirana je kod pacijenata s uznapredovalom cirozom, zatajenjem bubrega, imunosupresijom i/ili stanjem nakon transplantacije organa, citopenijom te konzumacijom alkohola i/ili droga (14). U potonjem slučaju zahtijeva se apstinencija od šest mjeseci kako bi pacijent mogao dobiti specifičnu terapiju. Neophodno je potrebno hospitalizirati pacijente ako razviju portalnu encefalopatiju (glavni simptom su različiti stupnjevi poremećaja svijesti), ako nisu u stanju uzimati tekućinu i/ili je vrijednost INR >1,6 (15).

Poseban naglasak se ipak stavlja na preveniranje bolesti cijepljenjem. U Republici Hrvatskoj je obavezno cijepljenje uvedeno 2007. tako da se prva doza daje u rodilištu (unutar prvog dana života, zajedno s BCG cjepivom), druga s dva mjeseca, a treća sa šest mjeseci. Isti režim je i za odrasle (posebno zdravstvene radnike). Na taj se način kod 95 % djece i 90 % odraslih postiže otpornost. Dodatno je potrebno provesti edukaciju rizičnih skupina o izbjegavanju provokativnih faktora (jednokratne igle kod iv ovisnika, sterilizacija stomatoloških instrumenata, pažljivo rukovanje u zdravstvenim ustanovama, korištenje zaštite u seksualnim odnosima). Posebna je pozornost usmjerena trudnicama koje se sve testiraju na HBsAg i ako su pozitivne, novorođenčadi se daje HBV imunoglobulin te se cijepi u prvih 12 sati života.

Kronični hepatitis C (HCV)

HCV značajno češće progredira do kroničnog oblika nego je to slučaj kod HBV. U ovisnosti o genotipu to se događa kod 65-96 % oboljelih. Hiroza se razvije kod oko 20 % oboljelih nakon 20 godina od početka infekcije i češća je kod muškaraca, onih koji konzumiraju više od 50 g alkohola/dan, kod kao i onih koji su se zarazili u dobi iznad 40 godina (16) (sl. 2). S obzirom na lošiju prognozu kod svih HCV oboljelih potrebno je testiranje i na HBV kao i na HIV.



Od uvođenja testiranja darivatelja krvi (1992.) taj put prijenosa stavljen je pod kontrolu tako da je danas najčešći put prijenosa zaraženim iglama kod iv ovisnika te nezaštićeni seksualni odnosi, u prvom redu homoseksualni. Preporuča se godišnje testiranje na HCV osoba pod rizikom (iv ovisnici, osobe u zatvoru, HIV pozitivni, homoseksualci) te jednokratno onih rođenih između 1945. i 1965 (17). S obzirom na visoku specifičnost (99 %) i osjetljivost (95 %) upotrebljava se test na anti-HCV. U pozitivnih osoba se radi HCV-PCR i ako je pozitivan smatra se da osoba boluje od HCV, a ako je negativan, unatoč pozitivnom anti-HCV, smatra se da osoba ne boluje od HCV.

U procjeni bolesti najvažnije je odrediti stupanj fibroze jetrenog tkiva jer od toga zavisi daljnje zbrinjavanje pacijenta s obzirom da je stupanj fibroze u direktnoj korelaciji s progresijom bolesti i konačnim kliničkim ishodom (zatajenjem jetre). Zlatni standard procjene stupnja fibroze je biopsija i Metavir bodovni sistem prema kojemu se antiviralna terapija preporuča kod 2 i više bodova. Od neinvazivnih testova primjenjuju se direktni biomarkeri (HA, α -2-makroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin i drugi) i kao novija metoda - elastografija. U terapiji se osim pegiliranih interferona (peginterferon α -2a i peginterferon α -2b) sve češće daju specifični antivirotici kao: *ribavirin*, *simeprevir*, *ledipasvir*, *sofosbuvir*, *paritaprevir*). Danas postoje smjernice prema kojima je potrebno kod svakog oboljelog započeti terapiju kombinacijom novijih antivirotika (ledipasvir +sofosbuvir, ili paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir) s obzirom na očekivane koristi. Navedene smjernice nisu u širokoj upotrebi u prvom redu zbog visoke cijene liječenja.

Liječenje i praćenje pacijenta provodi se podijeljenom skrbi liječnika obiteljske medicine s infektologom i/ili gastroenterologom kojem treba uputiti pacijenta radi biopsije kao i uvođenja antiviralne terapije. Hospitalizacija će biti potrebna samo u slučajevima dekompenzirane ciroze. Pri tome liječnik prvog kontakta mora poznavati moguće komplikacije kod najčešće primjenjivanih lijekova: za pegilirane interferone su to mogući razvoj autoimunih, neuropsihijatrijskih i upalnih bolesti vrlo ozbiljnog tijeka, a za ribavirin je to hemolitička anemija kao i visoki teratogeni potencijal što implicira upotrebu kontracepcijskih sredstava. Osim navedenog moraju se imati u vidu i moguće interakcije s često primjenjivanim lijekovima kao npr. s inhibitorima protonske pumpe (IPP), jer smanjuju apsorpciju antivirotika ili salmeterolom zbog povećanog rizika kardiovaskularnog događaja (18).

Tijekom liječenja potrebne su redovite mjesečne kontrole koje uključuju procjenu adherencije i korištenja zabranjenih supstancija (alkohola, narkotika kao i lijekova s utjecajem na jetra npr. acetaminofen/

paracetamol) te kontrolu laboratorijskih parametara (KKS, kreatinin (eGFR), AST,ALT,AP). Liječenje se u pravilu provodi 12 tjedana a praćenje učinka terapije provodi se nakon prvih 4 tjedna od uvođenja te u razmaku 12, odnosno 24 tjedna nakon završenog ciklusa terapije i smatra se da je bolest pod kontrolom ako se ne detektira virus metodom HCV RNA PCR. U skladu s dobrom kliničkom praksom (*evidence based medicine*, EBM) ne preporuča se ponavljanje testiranja prisutnosti virusa nakon uspješnog završetka antivirusne terapije (19).

Kod pacijenata s razvijenom cirozom potrebno je svakih 12 mjeseci procijeniti rizik HCC (UZV+ α -fetoprotein), svake druge godine postojanje stupanj varikoziteta jednjaka (EGDS) i procijeniti mogućnosti za transplantaciju jetre konzultacijom odgovarajućih centara.

U prevenciji razvoja ciroze kod pacijenata s kroničnim HCV, osim već navedenog značajna je edukacija pacijenata o apstinenciji od alkohola te o potrebi cijepljenja od HAV i HBV kod onih koji nisu preboljeli. Posebno je potrebno educirati članove domaćinstva o putovima prijenosa te potrebi zaštite (ne koristiti četkicu za zube/britvice i sve što je moglo doći u kontakt s krvlju oboljelog, pri svakom seksualnom odnosu koristiti zaštitu, površine u kući treba redovito čistiti po mogućnosti jačim dezinficijensima).

SPECIFIČNOSTI PRISTUPA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE OBOLJELOM OD VIRUSNIH HEPATITISA – PREPORUKE ZA SVAKODNEVNI RAD

Liječnik obiteljske medicine (LOM) po svojoj definiciji provodi preventivne i kurativne aktivnosti te posebno prati pacijente u svim fazama života kao i tijekom svih bolesti, odnosno njihove kombinacije (multimorbiditet) ili komplikacije (komorbiditet). U kontekstu obolijevanja od nekog od virusnih hepatitisisa važno je imati u vidu specifičnost svakog pacijenta kao osobe, njegovog radnog i obiteljskog okruženja, životnih navika, seksualnih preferencija, ostalih kroničnih bolesti, lijekova koje uzima i još mnogih drugih karakteristika specifičnih za svakog pacijenta posebno.

LOM treba posumnjati na bolest od HBV ili HCV ako postoji klinička slika koja bi mogla na to upućivati (bilo simptomatološki bilo u laboratorijskim nalazima) i/ili se radi o: iv ovisniku, osobi koja živi u istom domaćinstvu s osobom oboljelom od HBV ili HCV i/ili su imale seksualnih kontakata, pacijentu na hemodijalizi ili imunosupresivskoj terapiji nakon transplantacije, zdravstvenom djelatniku, homoseksualcu, djeci majki HBV/HCV pozitivnih, osobi koja u anamnezi

ima neku od spolnopenosivih bolesti, osobama koje su imale više od jednog seksualnog partnera u posljednjih šest mjeseci kada će biti potrebno učiniti laboratorijsku i serološku obradu (17,19,20). Navedeno se posebno odnosi na iv ovisnike i članove njihovih obitelji.

U situaciji testiranja na HBV i HCV, bilo da se radi o zahtjevu samog pacijenta ili ostalih zdravstvenih djelatnika (preoperacijska obrada kod transplantacije, velikih ortopedskih operacija i sl.) važno je pacijentu objasniti značenje svakog od dobivenih nalaza i daljnjih postupaka u skladu s njima. U tablici 5. je prikazano postupanje za svaki pojedini nalaz kod testiranja na HBV, a u tablici 6. za HCV.

Tablica 5.

Rezultati testiranja na HBV i daljnji postupak

Testiranje na hepatitis B		
Test	Značenje	Postupak
HBs Ag negativan (-) HBs At pozitivno (+)	Postojanje imuniteta (preboljenje, cijepljenje)	Ništa
HBs Ag negativan (-) HBs At pozitivno (-)	Podložni infekciji	Cijepiti (0, 1, 6 mj.)
HBs Ag pozitivan(+) HBs At negativan (-) Uz simptome	Prisutno oboljenje	HBV DNA Ponoviti testove za 6 mj.

Tablica 6.

Rezultati testiranja na HCV i daljnji postupak

Testiranje na hepatitis C		
Test	Značenje	Postupak
Anti HCV negativan (-) HCV RNA PCR (ne radi se)	Nema bolesti	Ništa U slučaju kliničke sumnje kada se može raditi o ranom stadiju ponoviti test za 6 mjeseci
Anti HCV pozitivan (+) HCV RNA PCR pozitivan (+)	Postojanje bolesti	Liječiti /uputiti infektologu (u ovisnosti o broju replikacija ponavljanje testa)
Anti HCV pozitivno (+) HCV RNA PCR negativan (-)	Postojanje imuniteta	Ništa

Poseban problem u svakodnevnom radu je nalaz povišenih jetrenih enzima. Pri tome valja imati na umu najčešće entitete: kod steatoze jetre koja je najčešće uzrokovana prekomjernom konzumacijom alkohola odnosno u zadnjim stadijima ciroze (bez obzira na uzrok) imat ćemo relativno veće povišenje AST, dok će

kod svih ostalih bolesti (kronični hepatitis, oštećenja uzrokovana lijekovima, autoimune bolesti), kao što je već navedeno u tablici 4, relativno veće povećanje biti ALT-a.

LOM mora biti posebno spreman pružiti jasne upute članovima obitelji oboljelih od kroničnih HBV ili HCV. Za članove obitelji oboljelih od kroničnog HBV potrebno je osigurati testiranje te cijepljenje, ako se pokaže potrebnim. Treba ih savjetovati o korištenju zaštite tijekom spolnog odnosa ako partner nije cijepljen ili imun, o pravilnom načinu čišćenja površina koje su kontaminirane slinom/krvlju oboljelog (dovoljan je deterdžent ili izbjeljivač na bazi klora), o tome da je otvorene rane dovoljno držati pokrivenima, da upozore ostale članove domaćinstva da ne koriste predmete koji mogu doći u doticaj s krvlju oboljelog (četkice za zube, žilete za brijanje i slično), da ne trebaju davati krv, spermiju ili organe te da trebaju partnera upozoriti na svoju bolest te ga uputiti da se testira i cijepi. Kod svih koji bi mogli doći u kontakt s djecom oboljelom od kroničnog HBV (vrtići, škole) potrebno je osvijestiti da se ta djeca mogu igrati kao i ostala djeca, sudjelovati u sportskim aktivnostima (uključujući i kontaktne sportove) te dijeliti hranu ili uobičajene kontakte (grljenje, ljubljenje) među djecom. Kod oboljelih od kroničnog HCV potrebno je poduzimati iste mjere uz napomenu da ne postoji učinkovito cjepivo ali da se zato mora provesti cijepljenje protiv HBV te da se može liječenjem postići izliječenje, ali da je i dalje potrebno provoditi/zadržati poželjne oblike ponašanja (adekvatna prehrana, nekonzumiranje alkohola ili sredstava ovisnosti, umjerena tjelesna aktivnost, nepušenje, zaštita pri spolnim kontaktima i sl.).

ZAKLJUČAK

Uloga liječnika opće/obiteljske medicine je u provođenju preventivnih mjera (cijepljenje), edukaciji i prepoznavanju pacijenata s povećanim rizikom od obolijevanja od virusnih hepatitisa, u prvom redu HBV i HCV te provođenju odgovarajuće dijagnostike – osnovnih laboratorijskih i seroloških pretraga. Nakon utvrđivanja bolesti potrebno je poduzeti sve odgovarajuće mjere (podrška, edukacija, praćenje) kako bi se izbjegla kronifikacija bolesti. Potrebno je upoznati sve članove obitelji o mogućnostima prijenosa infekcije odnosno zaštite od infekcije. Kod obolijevanja od kroničnog hepatitisa potrebno je u konzultaciji s infektologom i/ili gastroenterologom provesti liječenje i praćenje pacijenta do zaliječenja. Ako se utvrdi daljnja progresija bolesti (ciroza/HCC) potrebno je daljnje praćenje pacijenta te konzultacija specijaliziranih centara u vezi daljnjeg liječenja, u prvom redu transplantacije.

L I T E R A T U R A

1. Ivančević Ž, ur. MSD priručnik, 2. hrvatsko izdanje. Split: Placebo, 2010.
2. Friedman LS. Liver, biliary tract and pancreas. U: Tierney LM, Papadakis MA. CMTD 2005. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2005.
3. Vilibić-Cavlek T, Kucinar J, Ljubin-Sternak S i sur. Prevalence of viral hepatitis in Croatian adult population undergoing routine check-up, 2010-2011. *Cent Eur J Public Health* 2014; 22: 29-33.
4. Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1: S15.
5. <http://www.cdc.gov/hepatitis/HAV/HAVfaq.htm#B3>. Pristupljeno 2.10.2015.
6. Lovrić Z. Epidemiologija virusnih hepatitis u Hrvatskoj. *Medix* 2015; 117: 216-20.
7. Lee MH, Yanh HI, Yuan Y, L'italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9270-80.
8. <http://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/bfaq.htm>. Pristupljeno 3.10.2015.
9. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
10. Friedman LS, Keeffe EB. *Handbook of Liver Disease, Acute viral hepatitis*. 3rd ed. Saunders Elsevier, 2012.
11. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.
12. Maya R, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Hepatitis B virus (HBV) and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 85-102.
13. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000; 27: 1266-71.
14. Marcellin P, Sang HA, Xiaoli M i sur. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon alfa-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*. 2016; 150: 134-44.
15. Kappus MR, Sterling RK. Extrahepatic manifestations of acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013; 9: 123-6.
16. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158: 807-20.
17. Chou R, Cottrell EB, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Screening for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 158: 101-8.
18. <http://www.hcvguidelines.org/full-report>. Pristupljeno 29.10.15.
19. Lin KW, Kirchner JT. Hepatitis B. *Am Fam Physician*. 2004; 69: 75-86.
20. Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010; 81:1351-7.

SUMMARY

WHAT GENERAL/FAMILY MEDICINE PRACTITIONER SHOULD KNOW ABOUT VIRAL HEPATITIS

J. VUČAK and E. VUČAK¹

General Practice Office, Sukošan and ¹Department of Emergency Medicine, Zadar County, Kali, Croatia

Viral hepatitis is a systemic disease that predominantly affects the liver. The most common causes of viral hepatitis are five hepatotropic viruses A, B, C, D and E; according to duration, it can be acute or chronic. Although clinical course of all viral hepatitises is similar, particular problem is predisposition of hepatitis B and hepatitis C to cause chronic forms of illness with severe outcome such as cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver failure. Clinical features include malaise, nausea, anorexia, low grade fever, aversion to smoking, and in clinical status usually we can find hepatomegaly, and seldom splenomegaly with adenopathy and jaundice. Generally, symptoms are very variable, from usually asymptomatic to fulminant, which in most cases have lethal outcome. There are three stages in acute phase of viral hepatitis: prodromal, icteric and convalescence. Standard laboratory tests show elevated values of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase in acute phase of hepatitis and elevated lactate dehydrogenase in chronic phase. Serum protein electrophoresis usually shows decreased albumin fraction and albumin/globulin ratio, as well as increased bilirubin level, positive urobilinogen and disturbance in coagulability factors, i.e. marked prolongation of prothrombin time. For etiology of each virus, series of serologic tests are used. In hepatitis A, acute phase of disease is characterized by IgM anti-HAV and presence of IgG anti-HAV indicates previous exposure. In hepatitis B, appearance of HBsAg in serum is the first evidence of infection and recovery is connected with appearance of anti-HBsAg along with IgG anti HBcAg. Active forms of chronic hepatitis B are characterized by active virus replication, which can be measured with polymerase chain reaction (PCR) HBV DNA. Diagnosis of hepatitis C is based on detection of antibodies to HCV (anti-HCV). Generally, it signifies that HCV infection is present but that diagnostic tool is poor for the phase of disease. In these circumstances, diagnosis of hepatitis C may be confirmed by using an assay for HCV RNA. First line therapy in acute phase is mostly supportive, i.e. bed rest, appropriate diet including palatable meals as tolerated, without overfeeding. Alcohol and hepatotoxic agents (for example, paracetamol, amoxicillin, ketoconazole) should be avoided. In cases with increased tendency of developing chronic forms of hepatitis and complications (cirrhosis, hepatocellular carcinoma), immunomodulators should be administered, e.g., interferon and/or antiviral agents. The role of family physician/general practitioner is in maintaining preventive measures (vaccination) and education of general population. Special attention needs to be paid to screening and educating high risk patients with respect to proper diagnostics, laboratory and serologic tests. After establishing the diagnosis, all relevant measures should be taken to avoid chronification of disease. In case of chronic hepatitis, consultation with infectious disease specialist and/or gastroenterologist is needed in the treatment and follow up of the patient.

Key words: viral hepatitis, family physician/general practitioner