

Sažetak novijih spoznaja o epidemiologiji virusnih hepatitisisa

Puntrarić D, Grgić M

Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba

Sažetak

Približno 10-15% kroničnih pacijenata oboljelih od hepatitisisa ne uklapa se niti u jednu kategoriju virusnih hepatitisisa. Dijagnoze koje se mogu povezati s drugim hepatitisima su: postranzfuzijski hepatitis, enteritični hepatitis, aplastične anemije, fulminantni hepatitis, te kriptogena ciroza. Virusni hepatitis još uvijek najčešći uzrok akutne i kronične bolesti jetre suvremenog čovječanstva, kako razvijenih, tako i nerazvijenih zemalja, naravno uz različitu zastupljenost pojedinih vrsta hepatitisisa i načina prijenosa. Na značajke bolesti utječu osobitosti samog virusa, ali važnu ulogu imaju i imune osobine domaćina koje potaknu prisutnim virusom u stanicama jetre postaju glavni mehanizam oštećenja jetrenih stanica i upalnih reakcija. Najčešći simptomi virusnog hepatitisisa su povišena temperatura, umor, gubitak apetita, pojava mučnine, nagon na povraćanje i žutilo kože. Glavni način borbe protiv svih virusnih hepatitisisa su preventivne mjere koje ovise o načinu prijenosa infekcije i postojanju cjepiva.

Ključne riječi: hepatitis, jetra

Virusni je hepatitis jasno definiran klinički sindrom s raznovrsnom etiologijom i različitim epidemiološkim značajkama. Etiološki uzročnici virusnih hepatitisisa mogu biti, uz ostale: Epstein-Barr virus, Cytomegalo virus, Coxsackie B virus, virus Herpes-Simplex, Vatricella-Zoster virus, Adenovirus, Rubella, Parotitis, Morbilli virus itd. Ipak virusni hepatitis je primarno termin za zarazno oboljenje jetre.^{1,2}

Na osnovu epidemioloških podataka, kliničke slike, a dijelom i seroloških testova, smatra se da u ovom trenutku postoji devet različitih virusnih hepatitisisa: virusni hepatitis A (HAV), virusni hepatitis B (HBV), virusni hepatitis C (VHC), virusni hepatitis D (HDV), virusni hepatitis E (HEV), virusni hepatitis F (HFV), virusni hepatitis G (HGV), TT virusni hepatitis (TTV) i SEN virusni hepatitis (SEN-V).

Virusni hepatitis A

Virusni hepatitis A je akutna virusna zarazna bolest feko-oralnog puta prijenosa. Od nje obolijevaju djeca i osobe mlađe životne dobi. Pripada skupini vrlo malih RNA virusa (picornaviridae), veličine 25-30 nm. U novije vrijeme klasificira se kao Enterovirus tipa 72. Odlikuje se velikom otpornošću na vanjske utjecaje tako da zadržava biološku aktivnost na 60°C i do 30 minuta. U svježoj vodi može preživjeti i do 12 tjedana, a u otpadnim vodama, zemljištu, morskoj vodi i u raznim uzorcima okoline i duže, što ističe značaj fekalne kontaminacije okoline u njegovom prenošenju.¹⁻³

Dijagnoza HAV temelji se na anamnezi i kliničkoj slici. U preikteričnoj fazi bolesti dominiraju gubitak teka, bol u području želuca i ispod desnog rebrenog luka, povećana i bolna jetra. Zarazu prati porast bilirubina u urinu i u krvi te smanjenje ili nedostatak žučnih pigmenata u stolici. Serumske transaminaze (ALT i AST) su vrlo osjetljivi pokazatelji oštećenja jetrenog tkiva.^{1,2}

Čovjek je jedini rezervoar HAV premda je virus eksperimentalno prenesen na laboratorijske majmune. U prenošenju virusa i održavanju epidemijskog procesa osnovnu ulogu ima kontaktni, fekalno-oralni put prijenosa. Visoka otpornost uzročnika omogućuje i posredni prijenos preko predmeta opće uporabe. Prijenos vodom koja se koristi za piće po važnosti dolazi iza fekalno-oralnog puta prijenosa. Rijetko se prenosi parenteralnim putovima (npr. transfuzijama).^{1,2}

Mortalitet je nizak i kreće se od 0,1 do 0,5 na 100.000 stanovnika. Letalitet je također nizak i ukupno ne prelazi 0,1%. Oko 10% oboljelih ima do godinu dana nakon zaraze poremećene vrijednosti jetrenih testova (relapsirajući oblik).³ Fulminantni je tijek bolesti rijedak (1/1.000.000). Pomicanjem obolijevanja u stariju životnu dob povećava se i učestalost komplikacija. Veću mogućnost obolijevanja imaju putnici u endemska područja (turisti, vojnici, misionari i dr.), osobe koje rade u proizvodnji, prometu i raspodjeli hrane, prikupljanju i odvozu smeća, kanalizaciji, pročišćavanju otpadnih voda, te pripadnici zatvorenih kolektiva (vojska, bolnice, zatvori), homoseksualce, i.v. narkomani, osobe s kroničnim bolestima jetre (hepatitis B, C, ciroza jetre razne

etiologije) i hemofiličari.^{1,2}

Osnova je prevencije, kao i u drugih crijevnih bolesti, u redovitom provođenju mjera osobne higijene i higijene okoline. Opća prevencija se sastoji u podizanju socioekonomskog statusa populacije te općenito komunalne higijene (dispozicija otpadnih tvari, javna vodoopskrba) i higijene prehrane. Cjepivo protiv HAV pruža vrlo učinkovitu aktivnu zaštitu.^{1,2}

Virusni hepatitis B

Virusni hepatitis B je virusna zarazna bolest koja se prenosi seksualnim i drugim bliskim kontaktima, ali i parenteralnim putem. HBV pripada DNA virusima, te je uz još tri slična virusa svrstan je u porodicu Hepadnaviridae. Nakon dugotrajne inkubacije od prosječno 100 dana, u 10 do 20% bolesnika, a prije razvoja žutila kože, pojavljuju se nespecifični simptomi u obliku makulopapuloznog osipa, urtikarije, artralgijska i artritisna te povišene temperature, koji traju do 10 dana i prolaze bez posljedica. Konačna dijagnoza HBV se postavlja dokazivanjem virusnih obilježja (markera). Površinski HBsAg nalazi se u serumu inficiranih osoba dva do sedam tjedana prije pojave simptoma. Premda se bolest može prenijeti i na neke majmune (posebice su osjetljive čimpanze), u prirodnim uvjetima čovjek je jedini rezervoar bolesti. Najznačajniji izvor zaraze jest krv inficirane osobe, a infektivnost je sa sigurnošću dokazana također u slini i ejakulatu. Osnovni put prijenosa je parenteralni. Može se raditi o slučajnom ubodu iglama ili medicinskim instrumentima, tijekom raznih medicinskih zahvata, pri intravenskom uštrcavanju droge, te kod drugih ritualnih postupaka. Drugi najvažniji put prijenosa jest seksualni kontakt sa zaraženom osobom, najčešće kroničnim vironošom. Treći način prenošenja, posebice u područjima s visokom učestalošću, jest prijenos s majke na dijete.^{1,2,4}

Mortalitet od akutnog HBV je nizak i iznosi između 0,02 i 0,04 na 100.000 stanovnika. Letalitet od virusnog hepatitisa B iznosi oko 1%. Kod približno 10% oboljelih HBV zaraza prelazi u kronični oblik bolesti s mogućnošću razvoja primarnog karcinoma jetre.^{1,2}

Mutacije HBV su učestale radi postojanja mehanizma reverzne transkripcije. Najvažnija je «pre-core» mutacija, s posljedičnim nedostatkom ekspresije HbeAg. Smatra se bitnom u patogenezi fulminantnog hepatitisa i egzarcebacije bolesti, a češće je povezana i s progresijom i insuficijencijom jetre u usporedbi s nemutiranim – divljim HBV.^{5,6}

Nekoliko je mjera primjenjivo u svrhu profilakse i suzbijanja hepatitisa B. Za sprječavanje prijenosa bolesti tzv. medicinskim putem, potrebno je provoditi i trajno nadzirati kvalitetu sterilizacije medicinskih instrumenata ukoliko nisu za jednokratnu uporabu. U svrhu prevencije prijenosa HBV krvlju i krvnim pripravcima kontrolira se krv svih davatelja, kao i davatelji tkiva i organa. Cijepljenje se provodi u pojedinim rizičnim skupina poput zdravstvenih radnika, osoba u kontaktu s kroničnim vironošom, osobama na dijalizi i slično. Od 2000. godine u Hrvatskoj je cijepljenje djece u šestom razredu osnovne škole protiv HBV uvedeno u kalendar obveznog cijepljenja s tri doze, a od 2007. godine cijepaju se sva novorođena djeca.

Virusni hepatitis C

Virusni hepatitis C je prema osnovnim karakteristikama (kliničkoj slici, parenteralnom putu prijenosa, sklonosti kroničnom tijeku) vrlo sličan HBV. HCV, preciznije hepatitisu C slične čestice, otkrivene su 1989. godine, veličine su 30-60 nm u promjeru, pripadaju skupini RNA virusa, porodici Flaviviridae. Opisano je 6 genotipova i 52 podtipa. Ne postoji homolognost s HBV-om, drugim hepadna virusima i retrovirusima. Anti-HCV uveden je u dijagnostiku 1990. godine. Virus je u vanjskoj sredini otporniji od virusa HBV i HIV-a.^{1,2}

Prema WHO prosječna se prevalencija u svijetu kreće oko 3%, s ukupnim brojem vironoša oko 170,000.000, od čega u Europi oko 5 milijuna. Oko 1% pučanstva Srednje Europe je inficirano, u SAD-u 1,8%, u Australiji 0,3%, a u Egiptu 15-20%. U Hrvatskoj je prevalencija približno 1,6%. Prevalencija HCV infekcije obično se procjenjuje prema broju anti-HCV pozitivnih davatelja krvi. Tako je npr. u Ukrajini 9,2% davatelja krvi anti-HCV pozitivno. U razdoblju prije 1990. HCV se prenosio uglavnom tijekom neke medicinske intervencije, naročito transfuzijom krvi i krvnih proizvoda, te anti-D globulinom. Uz to je značajan put prijenosa bila parenteralna terapija shistozomijaze nesterilnim špricama i iglama (Egipat), a danas se još uvijek «prisuje» kontaminiranim endoskopima i operativnim zahvatima na srcu. HCV nije otkriven u sjemenoj ili vaginalnoj tekućini, mokraći ili stolici, dok je u slini nađen u niskoj koncentraciji. Rizik prijenosa s majke na dijete povećava koinfekcija HIV-om (4-5 puta) te visoka viremija majke. Čini se da dojenje nema utjecaja na prijenos virusa na novorođenčad HCV pozitivnih majki. Čovjek je jedini rezervoar virusa. Izvori su zaraze čovjekovi sekreti i ekskreti, prije svega krv, a infektivnost zaraženih utvrđena je sa sigurnošću

najmanje tjedan dana prije pojave bolesti.^{1,2}

HCV infekcija se javlja u približno 50-90% hemofiličara, te 70-92% intravenoznih narkomana. Kod hemodijaliziranih prevalencija je 0-40% (10-20%), pojavljuje se i kod primatelja organa (Francuska 24,3%) te uživatelja kokaina (snorting). Prostitutke su u većem riziku zbog: velikog broja seksualnih partnera, traumatskih seksualnih aktivnosti, nedostatne uporabe kondoma, i.v. narkomanije i prethodnih spolnih bolesti (sifilis). Heteroseksualci su u manjem riziku od homoseksualaca. U Europi je prosječno 5% homoseksualaca anti-HCV pozitivno. Promiskuitetno ponašanje povećava rizik stjecanja infekcije.¹⁻³ Rizik prenošenja HCV infekcije putem krvi i dalje postoji, ali je nizak (1/200 000 doza krvi). U SAD je rizik stjecanja HCV infekcije transfuzijom krvi 1/100 000 doza (0,001%). Danas, u razvijenim zemljama, glavni put prijenosa je uporaba nesterilnih šprica i igala kod intravenoznih narkomana. Rizik stjecanja infekcije kod slučajnog uboda korištenom iglom je od 0 do 10%, prosječno 5%. Zdravstveni radnici jesu rizična skupina, ali prevalencija HCV infekcije nije viša nego prosjek opće populacije. Opisan je samo jedan slučaj prijenosa HCV infekcije s zdravstvenog radnika na pacijenta.

U Europi prevladava genotip 1, u Hrvatskoj genotipovi 1a, 1b, 4, a u Velikoj Britaniji genotipovi 1a, 1b, 3a. I dok u Brazilu prevladava genotip 1, 3a, u tropskim područjima genotipovi 1, 2, 3, u "Crnoj Africi" i Egiptu genotip 4, u Jugoistočnoj Aziji genotip 6, u Indiji su dominantni genotipovi 1 i 3.¹

Akutna infekcija HCV ima inkubacijski period od oko 7 tjedana. Klinička se slika od drugih hepatitisa razlikuje lakšim tijekom bolesti, s tek možda naglašenijom pojavom anoreksije, mučnine i razvojem progresivnog žutila kože. Oko 85% inficiranih ne uspije riješiti HCV te se u njih stalno nalaze povišene aminotransaminaze, pozitivna anti-HCV i HCV RNA. Broj kroničnih nositelja nakon akutne HCV infekcije 5-10 puta nadmašuje isti nakon HBV infekcije. Laboratorijska se dijagnostika bolesti obavlja dokazivanjem prisutnosti virusa u serumu kombinacijom metoda transverzne transkripcije i polimeraza lančane reakcije (biopsija jetre). Broj kroničnih nositelja nakon akutne HCV infekcije 5-10 puta nadmašuje isti nakon HBV infekcije. Od preventivnih postupaka važan je «screening» krvnih produkata PCR metodom, učinkovita sterilizacija i dezinfekcija, primjena instrumenata za jednokratnu uporabu i osiguranje šprica i igala za jednokratnu uporabu intravenoznim ovisnicima. HCV pozitivnim osobama preporučuje se cijepljenje protiv HAV i HBV. Za sada se ne preporučuje rutinski screening trudnih žena na HCV infekciju.

Virusni hepatitis D

Virusni hepatitis D ili delta-hepatitis je bolest koja se može pojaviti tek uz prisutnost HBV kao koinfekcija ili, što je češće, superinfekcija hepatitisa B. Uzročnik HDV je tzv. delta-agens otkriven 1977. godine i poslije nazvan virusom hepatitisa D. Riječ je o "defektnom" RNA virusu koji se ne može replicirati samostalno nego za ekspresiju zahtjeva prisutnost HBV. HDV je RNA virus koji podsjeća na viroid, a za replikaciju koristi proteine ovojnice HBV.^{1,2}

Vrijeme inkubacije je između 15 i 50 dana. Klinički su znakovi bolesti slični ili gotovo jednaki hepatitisu B. Dijagnoza se hepatitisa D postavlja dokazivanjem ukupnog broja protutijela na HDV radioimunoesejom ili enzimskim imunoesejom. Svježja infekcija se dokazuje IgM anti-HDV protutijelima ELISA testovima. Obično oni postaju pozitivni 10 tjedana nakon ekspozicije. Rezervoar virusa je čovjek. Virus se može prinijeti na čimpanze inficirane virusom hepatitisa B. Putovi prijenosa su istovjetni hepatitisu B, a posebice se ističe uloga krvi i krvnih derivata, no ne treba isključiti seksualni kontakt. Osobe visokog rizika stjecanja HDV infekcije ponajprije su narkomani, a uz narkomane oboljevaju hemofiličari i homoseksualci. Kod nas postoji mala proširenost HDV infekcije u narkomana. Preveniranje infekcije hepatitisa B cjepivom je jedina djelotvorna i učinkovita mjera protiv nastanka hepatitisa D.^{1,2}

Virusni hepatitis E

Virusni hepatitis E je bolest po kliničkoj slici i putovima prijenosa gotovo identična hepatitisu A, no ni virus ni protutijela na HAV ne mogu se dokazati. Uzročnik je mali (27-34 nm) kugličasti, jednolančani, pozitivno orijentirani RNA virus bez ovojnice, za sada bez pobliže klasifikacije. Zabilježen je u nizu tropskih i subtropskih zemalja Afrike, Amerike i Azije, posebno na Indijskom potkontinentu i u Kini. Epidemije hepatitisa E s vrlo visokom smrtnošću trudnica u New-Delhibu 1955./56. godine s 20.000 oboljelih, u Shanghai-u, te prema još neobjavljenim podacima i u Sarajevu nakon 2. svjetskog rata, vrlo vjerojatno su bile uzrokovane upravo ovim virusom.⁴ Kod svih slučajeva bolesti kod kojih putovi širenja bolesti odgovaraju hepatitisu A, a u kojih su testovi na ostale hepatitise negativni, treba posumnjati na hepatitis E. HEV uzrokuje akutni hepatitis klinički nalik hepatitisu A. Umnažanje virusa unutar stanica jetrenog tkiva dovodi do njihove nekroze i pojave simptoma.

Simptomatska se bolest javlja u osoba u dobi između 15-40 godina, rjeđe u djece. Etiologija hepatitisa potvrđuje se dokazom IgM anti-HEV protutijela u serumu bolesnika ELISA testovima.^{1,2}

Premda postoji još čitav niz nepoznanica, čini se da je rezervoar i izvor infekcije čovjek, a također postoji i mogućnost postojanja životinjskog rezervoara. Čovjek je prirodni domaćin, ali i nehumani primati poput čimpanza, rhesus majmuna, zelenih majmuna osjetljivi su na zarazu. U endemskim je krajevima virus dokazan u 42-67% goveda, ovaca i koza. Virus je izrazito otporan na vanjske uvjete, može preživjeti nekoliko dana u vlažnim i hipertoničnim uvjetima. HEV se inače prenosi s osobe na osobu fekalno-oralnim putem. Epidemije su obično posljedice kontaminacije vode za piće. Inkubacija bolesti je od 3-8 tjedana, prosječno 40 dana. Hepatitis E ograničen je na endemska područja, uglavnom krajeve s lošim socio-higijenskim uvjetima, gdje je omogućeno širenje virusa fekalnom kontaminacijom vode za piće (Afrika, srednja i jugoistočna Azija, te srednja Amerika).

Sve opisano kao mjere prevencije i suzbijanja, osim cijepljenja i primjene humanog imunoglobulina, odgovaraju mjerama primjenjivim za prevenciju i suzbijanje hepatitisa A.^{1,2}

Hepatitis F

Hepatitis F je «tehnički» nepostojeći virus, čije otkriće su 1994. godine, potvrdile dvije nezavisne skupine istraživača. Virusne čestice od 27 do 37 nm s dvostrukom DNA zavojnicom su otkrivene u stolici. Virus je eksperimentalno prenesen samo na majmuna. U međuvremenu je otkriven HGV, tako da je pitanje HFV ostalo nedefinirano. Iako epidemiologija virusa nije u potpunosti utvrđena, čini se da se prenosi fekalno-oralnim putem, na sličan način kao i hepatitis A i E. Za dokazivanje ovog virusa vrše se pretrage kojim se određuje razina transaminaza i prisutnost virusa F u krvi.⁵

Hepatitis G

Hepatitis G je RNA virus i drugi član Flaviviridae obitelji, sa sličnim genetskim slijedom HCV. Raspoložive studije pokazuju da je infekcija virusom hepatitisa G bolest koja se prenosi parenteralnim putem tj. putem krvi i krvnih proizvoda, te transplantacijom organa. Javlja se u oko 10-20% oboljelih od hepatitisa B ili hepatitisa C. Mjesto replikacije nije poznato. Protutijela dokaziva ELISA-om i virusna RNA dokaziva PCR-om, rijetko se mogu naći istodobno. Simptomi su isti kao i kod drugih hepatitisa. Nema specifičnog liječenja. U većini je slučajeva infekcija hepatitisom G relativno blaga, iako može biti i dugotrajna te uzrokovati kronični hepatitis. Još uvijek nije potvrđen teži tijek bolesti u slučaju koinfekcije s HBV i/ili HCV.⁵

TT virus

Otkriven je u Japanu 1997. godine. Ime je dobio prema inicijalima prvog pacijenta u kojega je izoliran. Pripada porodici Circoviridae (uz viruse SENV D, SENV H, TLMV, SANBAN, YONBAN, PMV, TUS01). Iako kliničko značenje nije još u potpunosti poznato, povezuje se s postransfuzijskim hepatitisima. Dijagnostika PCR-om se provodi zasada samo u eksperimentalne svrhe, dok je u tijeku razvoj brzih dijagnostičkih testova. Virus je dokazan prema pojedinim istraživanjima u oko 30% i.v. narkomana.^{4,7}

SEN – V (SENV D i SENV H)

Otkriven u Italiji 1999. godine. Povezan s postransfuzijskim hepatitisom, pripada porodici Circoviridae. Radi se o jednolančanom, kružnom DNA virusu, bez ovojnice. Utvrđen je u 2% davatelja organa. Učestaliji je i do deset puta u transfundiranih kardiokirurških bolesnika u odnosu na netransfundirane. Povezanost s fulminantnim hepatitisima i kriptogenom cirozom nije još znanstveno potvrđena.^{4,8}

Literatura

1. Puntarić D. Virusni hepatitis U: Ropac D. i sur. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2003;197-208.
2. Puntarić D. Virusni hepatitis. U: Puntarić D, Ropac D. i sur. Epidemiologija. Zagreb: Zdravstveno veleučilište, 2006;106-19.
3. Palmović D. Virusni hepatitis. Zagreb: Školska knjiga, 1995.
4. Vince A. Virusni hepatitis kao spolno prenosiva bolest. Medicus 2003;2:231-6.
5. Bhan R, Bhan A. Viral hepatitis: Recent progress. Indian Journal for the Practising doctor. 2005;4(1) Dostupno na URL adresi: <http://www.indmedica.com/journals.php?journalid=3&issueid=6&articleid=107&action=article>. Datum pristupa informaciji 13. ožujka 2008.

6. Burek V. Odabrana poglavlja iz imunodijagnostike infektivnih bolesti. Poslijediplomski tematski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja. Sveučilište u Zagrebu – Medicinski fakultet, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Zagreb. 2002.
7. Emerging Infectious Disease Issues in Blood Safety, Emerging Infectious Diseases Conference in Atlanta, Georgia, 2000. Dostupno na URL adresi: http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no3_supp/chamberland.htm. Datum pristupa informaciji 15. ožujka 2008.
8. Sagir A, Häussinger D. Significance of SEN virus in post-transfusion hepatitis. *Labatoriums Medizin* 2005;29(2):104-7.

Kontakt

Prof.dr. sc. Dinko Puntarić, subspecijalista ekologije
Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba
Mirogojska 16
10 000 Zagreb
Telefon: 01 4696 240
Fax: 01 4678 015
E-mail: dinko.puntaric@ziz-zagreb.hr