

## Kronični hepatitis B

Milas J, Valek I, Miškulin M

Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije

Kronična hepatitis B virus (HBV) infekcija je u svijetu najčešća bolest jetre. Procjenjuje se da danas od ove bolesti boluje oko 300 milijuna ljudi. Najviše oboljelih je u Kini, jugoistoku Azije, istoku Europe i Africi. Bolest se širi seksualnim putem, tijekom trudnoće i poroda, unutar obitelji ukoliko je jedna osoba vironoša, ubodima nesterilnim iglama, a ponekad i kao posljedica različitih medicinskih aktivnosti. Zaražavanje najčešće prolazi bez ikakvih vidljivih znakova bolesti (inaparentno), dok rijetki oboljeli pokazuju žuticu i povišene jetrene transaminaze. Oko 90% zaraženih (bez obzira na kliničku sliku bolesti) se obeskliči nakon kraćeg vremena. Ostali zaraženi (bolesni) mogu ostati duže vrijeme kliconoše što na kraju dovodi do različitih jetrenih bolesti i oštećenja od kojih je hepatocelularni karcinom najteža (HCC). U Azijskim i Afričkim zemljama prijenos virusa s majke na dijete je višestruko viši nego u Europi ili u Hrvatskoj. Novorođenče zaraženo virusom je u najvišem riziku za relativno brzi razvoj HCC. Stoga se u razvijenom svijetu provodi provjera trudnica na prisutnost virusa. U KB Osijek ovakvo ispitivanje trudnica provodi se već 20-tak godina. U Osječko-baranjskoj županiji je 1987. godine prvi puta u Kliničkoj bolnici Osijek započelo cijepljenje djece rođene od pozitivnih majki.

### Obilježja HBV zaraze u krvi

Bolesnici s kroničnom HBV zarazom imaju različite serološke, virološke, biokemijske i histološke pokazatelje. Serološki pokazatelji koji se koriste za procjenu bolesti bolesnika s kroničnom HBV zarazom kao i njihovo značenje prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Serološki testovi u HBV zarazi.

HBsAg	Zaraza s HBV
Anti-HBs	Protutijelo, oporavak od HBV
Anti-HBc	Izloženost HBV
HBeAg	Općenito, nalazi se u bolesnika s akutnom HBV zarazom
Anti-HBe	Općenito, nalazi se u bolesnika sa serokonverzijom od akutne u inaktivnu HBV zarazu

Uobičajenim se pretragama seruma na zarazu HB virusom dokazuju dva antigena (HbsAg i HbeAg) i tri protutijela (anti-HBs, anti-HBc i anti-HBe). Znak HBV zaraze je pozitivan HBs antigen (HbsAg+). Svi koji imaju kroničnu HBV zarazu imaju i HbsAg+. Znak za prošlu (koja može biti i sadašnja) zarazu je anti-HBc koji u zaražene osobe najčešće traje do kraja života. Koristi ga se kao trijažni pokazatelj ukoliko su negativna druga obilježja virusne zaraze. Oporavak od zaraze je povezan s razvojem protutijela protiv HBs antigena (anti-HBs). U prošlosti zaraženi su se također dijelili u one s pozitivnim HBe antigenom (HbeAg+, akutni hepatitis) i one s protutijelom protiv HBe antigena (anti-HBe, inaktivna zaraza) zbog toga što se nije moglo određivati broj kopija/mL HBV DNA. Današnje visoko osjetljive tehnike zasnovane na "polymerase chain reaction" (PCR) su u mogućnosti otkriti HBV DNA u količini od 500 kopija/mL te danas procjenjujemo moguće ishode HBV zaraze na temelju količine serumske HBV DNA umjesto isključivog oslanjanja na HBeAg statusa. Bolesnici s aktivnom HBV bolesti mogu biti HbeAg+ ili HbeAg-. Također, najčešće bolesnici s aktivnom HBV zarazom imaju stalo povišenu razinu serumske alaninaminotransferaze (ALT). (Tablica 2) Bolesnici s HbeAg- aktivnom HBV zarazom često imaju mutaciju na "precore" genu polimeraze i nisu u mogućnosti proizvoditi HBeAg.

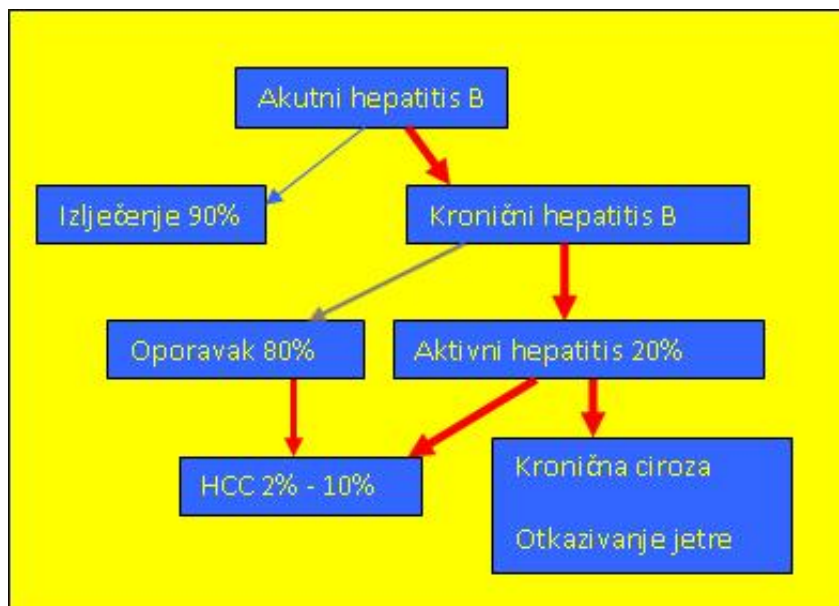
Tablica 2. Razlikovanje aktivne od inaktivne HBV zaraze.

	Aktivna	"Siva zona"	Neaktivna
Serumska ALT	Povišena	Normalna ili povišena	Normalna
HBsAg	Pozitivan	Pozitivan	Pozitivan
HBeAg	Pozitivan ili negativan	Pozitivan ili negativan	Negativan
Anti-HBe	Pozitivan ili negativan	Pozitivan ili negativan	Pozitivan
HBV DNA (kopija/mL)	> 500,000	Promjenjiva količina	< 500,000
Histologija: Upala Fibroza	Aktivna Promjenjiva	Promjenjivo Promjenjiva	Nema Promjenjiva

## Tijek bolesti i prognoza

Prirodni tijek kroničnog B hepatitisa završava na jedan od načina prikazanih na slici 1. Bolesnici s kroničnim aktivnim hepatitisom B su u visokom riziku za razvoj ciroze jetre i HCC. Razvoj ciroze je polagani proces koji u većini bolesnika traje 10-20 ili više godina. Takvi bolesnici imaju serumske HBV DNA više od 500.000 kopija/mL, odnosno imaju najčešće između 1 i 10 milijuna kopija/mL HBV DNA, povišenu razinu serumske jetrene aminotransferaze s različitim stupnjem fibroze jetre. Tijekom vremena pacijenti mogu razviti protutijela te iz aktivne prijeći u inaktivnu bolest. Ovaj proces se događa postupno od 5% na godinu.

Slika 1. Prirodni tijek hepatitis B virusne bolesti



Visina serumske HBV DNA u bolesnika s neaktivnim HBV zarazom je niža od 500.000 kopija/mL i najčešće s normalnom serumskom aminotransferazom bez značajnijih upalnih promjena u jetrenom tkivu. Ukoliko postoji, razvoj ciroze jetre u ovakvih bolesnika odvija se puno lakše nego kod kroničnog aktivnog hepatitisa. Ovi su bolesnici ipak u 9 puta većem riziku nego opće stanovništvo, ali i 10 puta manjem riziku za razvoj HCC nego bolesnici s aktivnim HBV (koji se može razviti i u nedostatku fibroze jetre).

Ponekad u bolesnika postoje nalazi koji ne mogu sa sigurnošću potvrditi da se radi o aktivnom ili neaktivnom hepatitisu. Za takve bolesnike kažemo da su u "sivoj zoni". Takvim je bolesnicima radi predviđanja razvoja bolesti i možebitnih komplikacija uputno napraviti biopsiju jetre ili pratiti što se događa s ostalim pokazateljima kroz neko vrijeme.

Rizik razvoja HCC povezan je sa stupnjem fibroze jetre, odnosno ima li bolesnik aktivnu ili inaktivnu zarazu HBV. Pacijenti u najvećem rizikom za HCC imaju cirozu jetre i aktivni kronični hepatitis B bez obzira imaju li pozitivan ili negativan HBeAg. Nešto je manji rizik za razvoj HCC u pacijenata s cirozom jetre i inaktivnom zarazom. Još je manji rizik u bolesnika bez ciroze jetre, ali aktivnom bolesti, a najniži u bolesnika bez ciroze jetre i s inaktivnom bolesti. Stoga je potrebno redovno pregledavati bolesnika s kroničnim hepatitisom B na HCC, bez obzira na rezultate histoloških pretraga i aktivnu bolest.

Ciljevi liječenja kronične zaraze uzrokovane HBV su spriječiti cirozu jetre i spriječiti ili smanjiti rizik za nastanak HCC. U pacijenata s HBeAg+ aktivnim kroničnim hepatitisom B serokonverzija je cilj liječenja koja se očituje nestankom HBeAg i serumske HBV DNA i normalizacijom serumske ALT. U tom slučaju aktivni HBV prelazi u inaktivni HBV. Takvi pacijenti više nisu u riziku razvoja progresivne

fibroze jetre, odnosno, fibroza se smanjuje nakon serokonverzije kao što se i smanjuje mogućnost razvoja HCC. Bez serokonverzije od HbeAg+ prema HbeAg- nema niti smanjivanja serumske HBV DNA, odnosno uspješnog oporavka.

### **Kontakt**

Doc. dr. sc. Josip Milas, specijalista epidemiolog

Franje Krežme 1, 31000 Osijek

Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, Služba za epidemiologiju

Telefon: 00385 31 225711

Telefaks: 00385 31 206870

e-mail: [josip.milas@os.htnet.hr](mailto:josip.milas@os.htnet.hr)