Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXI, knj. 23.

Grujica Žarković

1986

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/0b90ada0-dcbb-442a-88d3-7b1322fdbc8b

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 23

Redakcioni odbor
JAKOB GAON, DŽEMAL REZAKOVIĆ i GRUJICA ŽARKOVIĆ

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1986.

HASAN HADŽIJAHIĆ

DANAŠNJE GLEDANJE NA PROBLEM HRONIČNOG HEPATITISA

APSTRAKT. Na osnovu revijalne literature iznesena je definicija, proširenost, etiologija i klinička podjela hroničnih hepatitisa. Patogeneza i mehanizam razvoja bolesti su izneseni na primjeru uloge virusa hepatitisa B (VHB) u uslovima razvoja imunog odgovora organizma na ovaj virus kao antigen. Nedovoljan odgovor organizma je genetski predodređen i ta reakcija može biti rezultat snižene funkcije T-limfocita. Odlučujuću ulogu u razvoju hroničnog hepatitisa imaju različiti faktori, osobito u slučaju HBsAg pozitivnog i HBsAg negativnog oblika hepatitisa. Histološka i klinička karakteristika, kao i terapija, proističu iz poznavanja ovih imunih mehanizama, a konačna prognoza najčešće od rezultata ponovljenih biopsija jetre u ispitivanju provedenom ne manje od šest mjeseci. Konačno, proizvedeno je više vrsta vakcina protiv VHB koje imaju svoju budućnost u prevenciji i zaštiti ugroženih rizičnih grupa VHB.

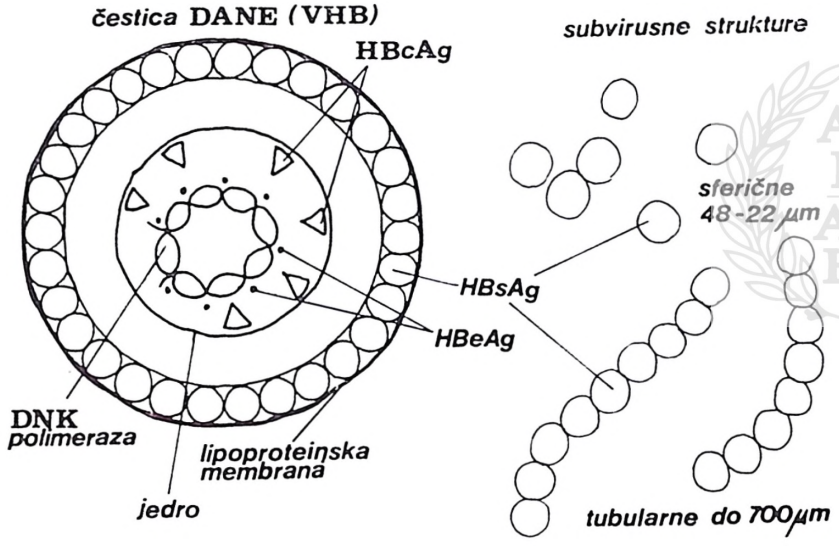
Hronični hepatitis (H. H.), saglasno međunarodnoj nomenklaturi i kriterijima dijagnostike, predstavlja zapaljenje jetre koje traje bez poboljšanja duže od šest mjeseci. Karakteristika H. H. uključuje, prije svega, histološke, a isto tako kliničke, biohemijske i imunološke promjene. Kliničko-biohemijski i imunološki pokazatelji nisu u stanju da u svim slučajevima dijagnosticiraju H. H., tj. da razlikuju to oboljenje od drugih oblika hroničnih bolesti jetre. Primjena samo histoloških kriterija također ne rješava uvijek taj problem. Zbog toga je u svojstvu osnovnog dijagnostičkog kriterija istaknuta dužina trajanja bolesti, premda su poznati i takvi slučajevi koji se ne uklapaju u ove normative i u kasnijoj fazi bolesti završavaju ozdravljenjem (2). H. H. je često oboljenje. Njegova učestalost se kreće u relacijama 50—60 slučajeva na 100000 stanovnika. Razlikuje se hronični persistentni hepatitis (CPH) i aktivni oblik H. H. (CAH). Značajna razlika između ova dva oblika jeste sklonost ka progresiji (1, 2, 4, 5, 17, 18).

CAH je karakterističan po izraženijim i težim morfološkim, kliničkim i imunološkim znacima patološkog procesa. Moramo odmah reći da među njima praktično nema granice i da je moguć prelaz CPH u CAH, kao i to da u remisiji CAH postoje sve karakteristike CPH. Prema tome, osnovni faktor za njihovo razgraničenje čini tok bolesti, odnosno učešće autoimunih procesa u mehanizmu razvoja bolesti. Pojava markera

autoimunog procesa predstavlja najracionalniji kriterij za razgraničenje tih oblika H. H.

Radi epidemioloških i kliničkih potreba važno je razlikovati HB_sAg pozitivni CPH i CAH kao i HB_sAg negativnu formu bolesti (2, 7, 15). Etiološki gledano, u velikom broju slučajeva H. H. je posljedica preboljelog virusnog hepatitisa B (VHB), koji se po nekim podacima razvija iz akutnog u do 13,4 posto slučajeva. H.H. se češće razvija kod bolesnika koji nakon preboljelog akutnog oblika VHB ostaju duže vremena nosioci HB_sAg. Tako se kod takvih nosilaca preko tri mjeseca H. H. razvija u 96 posto slučajeva kao posljedica preboljelog akutnog VHB a kod persistencije antigena u krvi manje od tri mjeseca svega u 6 posto slučajeva. Postoje podaci da virusni hepatitis »ni A ni B« imade još veću sklonost ka nastanku hroniciteta nego VHB, čak 30—40 posto. Učešće H. H. kod infekcije sa VHA iznosi svega 2 posto (2, 5, 9).

Na crtežima 1 i 2 prikazana je građa VHB i dinamika incidencije nosilaca HB_sAg u različitim regionima svijeta.

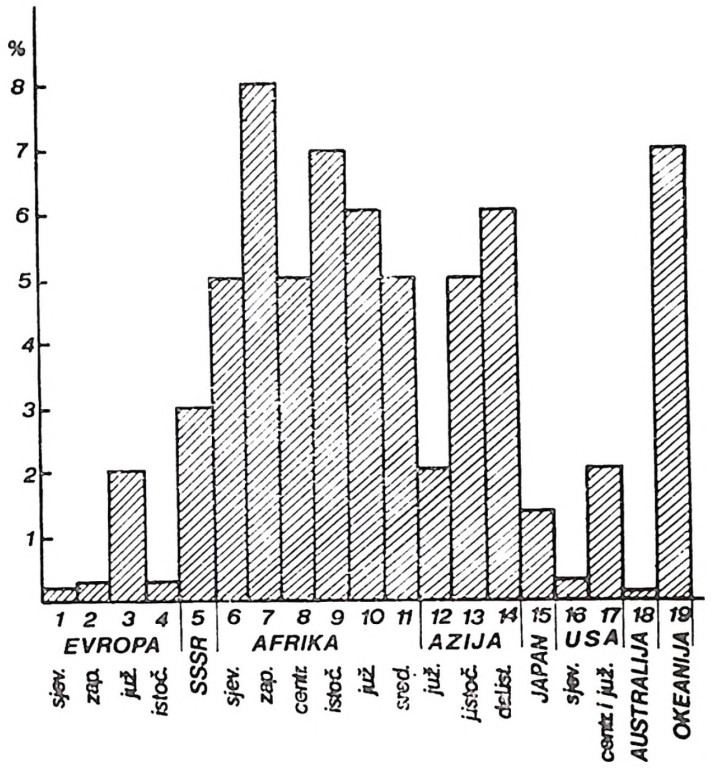


Sl. 1. — Građa VHB

Tipična kliničko-histološka slika H. H. (CPH i CAH) također može da se nađe kod oštećenja jetre uzrokovanog alkoholom, nekim medikamentima (oxyphenasin, alfa-metildopa, izoniazid, metatrexat, mnogo rjeđe i aspirin i neki drugi), poremećajem metabolizma (npr., Wilsonova bolest), kao i drugim bolestima koje nastaju prilikom dugotrajnih djelovanja nekih agensa koji oštećuju hepatociti. Kod većeg broja bolesnika(osobito kod CAH sa izraženim imunim promjenama) uzrok nastanka H. H. se ne može ustanoviti.

Postoje podaci o učešću genetskih faktora u razvitku H. H., prije svega CAH. Sa njima u vezi je visoko učešće nalaza tkivnih antigena,

prije svega HLA-B8 i HLA-DR3, čak preko 60 posto. U svojoj suštini H. H. je pojava hronične virusne infekcije (HB_sAg pozitivni bolesnici) više nego drugih upalnih hroničnih procesa autoimune prirode (HB_sAg negativni bolesnici) (2,8).



Sl. 2. — Učestalost nosilaca HB_sAg u svijetu

Osim ovih uzroka H. H., odskora je u posmatranju i novi hepatitis-delta-virus (HDV) Tokom ispitivanja mehanizma ovih oštećenja rečeno je da je to posljedica citopatogenetskih efekata HDV više negoli imunoloških zbivanja. Zna se sa sigurnošću da HDV za svoju replikaciju koristi pomoć HBV i da pojava HDV u inficiranih dovodi do redukcije intrahepatalnih i cirkulirajućih HBV antigena, do redukcije HBV-DNK i DNK-polimeraze te do pojave anti-HB_e antitijela. HBV infekcija je limitirana rezolucijom HBV-infekcije (3,11).

Mehanizam razvoja patološkog procesa kod H. H. je nedovoljno izučen. U osnovi hroničnog virusnog hepatitisa leži dugotrajna prisutnost virusa uslovljena nedovoljnom snagom imunog odgovora organizma na antigen. Nedovoljna reakcija imunocita može biti rezultat snižene funkcije T-limfocita helpera. Ona je genetski predodređena i shodno tome odnosi se selektivno prema antigenima virusa, jer ta reakcija na

druge antigene nije promijenjena ili je lezija hepatocita uslovljena ne toliko virusom i imunom reakcijom prema njemu nego i reakcijom lipoproteina hepatocita. Kod toga persistiranje virusa povlači i persistenciju unakrsne imune reakcije i u vezi s tim citopatogeni proces. Kod slabe reakcije imunocita na jetreni lipoprotein razvija se hronični HB_sAg pozitivni CAH. Kod HB_sAg negativnog H. H. kao rezultat djelovanja prisutnih faktora patološkog procesa (VHA, medikamenti i dr.) hepatociti odgovaraju novim antigenim determinantama koje izazivaju pozitivnu reakciju imunog sistema organizma. Pri tome se razvija senzibilizacija ne samo na nove nego i na nepromijenjene vlastite antigene. U normalnim uslovima autoimuni proces se završava prekidom djelovanja antigena-induktora (eliminacija virusa, lediranih hepatocita i sl.). Kontrola autoimunog procesa se vrši T-limfocitima kilerima.

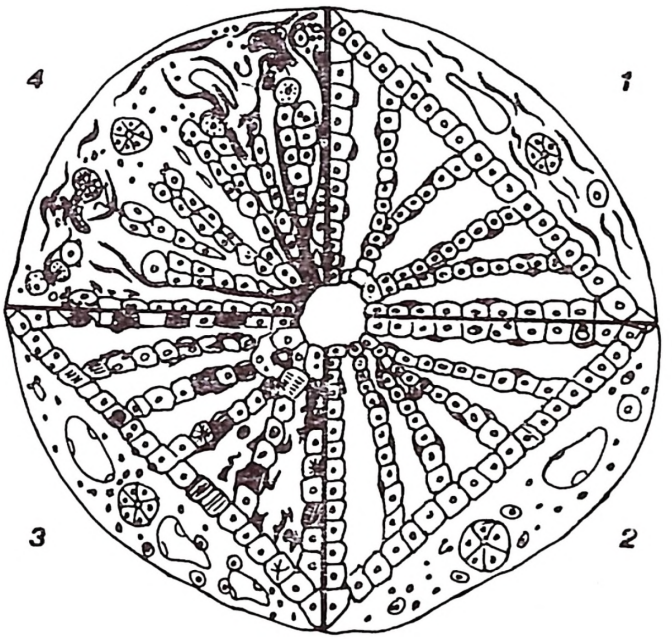
U slučaju njihove insuficijencije (genetski uslovljene) reakcija imunocita na sopstvene antigene se ne zakočuje i oboljenje postaje samoinducirano:

autoimuni proces → oštećenje hepatocita → autoimuni proces. Autoimuna reakcija je usmjerena uglavnom protiv jetrenog lipoproteina. Mehanizam te reakcije je različit. Citolitički efekat može ukazivati na senzibilizaciju T-ćelija kilera, autoantitijela (sa prihvatanjem komplementa ili K-kilera) ili imunih kompleksa antigen-antitijelo. Kod slabe reakcije imunocita na antigene hepatocita razviće se HB_sAg negativni CPH, a kod jakog oblika reakcije HB_sAg negativni CAH (2, 6, 11, 16).

Slabljenje reakcije imunocita koja nastaje u organizmu kod ovoga oblika hepatitisa, uzrokovano je imunim znacima koji su specifični za to oboljenje: visokom učestalošću autoimunih procesa (hemolitičke anemije, tiroiditisi i dr.) i izraženom hipergamaglobulinemijom, nalazom u krvi različitih markera autoimunog procesa : antitijela protiv jedara (30—70%), antitijela prema glatkoj muskulaturi (50—60%), antitijela prema mitohondrijama (20—30%), prisustvom senzibilizacije prema jetrenom lipoproteidu, limfoplazmacitarnoj infiltraciji jetre na granicama režnjića i u portnim prostorima. Odlučujući značaj u patogenezi različitih oblika H. H. imaju različiti faktori: nedostatak imune reakcije na antigene virusa uzročnika kod HB_sAg pozitivnog H. H. i nekontrolisana autoimuna reakcija kod HB_sAg negativnog H. H. Patogeneza posebnih oblika CAH kod sistemnih bolesti je također nedovoljno poznata. U mogućim uzrocima oštećenja drugih organa i sistema organizma dolaze citopatogena djelovanja imunih kompleksa na ćelijsku imunu reakciju i na unakrsno reagirajuće autoantigene (8, 9, 10).

Histološka karakteristika CPH je mononuklearna okruglоćelijska infiltracija portalnih prostora kod intaktne granice među portalnim traktom i parenhimom, fibroza je slabo izražena, žarišne nekroze parenhima nedostaju, arhitektonika režnjića nije narušena. Portalni prostori su prošireni ali nisu deformisani. Unutar režnjića nedostaje mezenhimalna reakcija ili se pojavljuje proliferacija zvjezdolikih endotelnih ćelija. Moguća je slabo ili umjereno izražena distrofija i nekroza hepatocita. Nađene morfološke izmjene traju godinama, a da pri tome nemaju tendenciju ka progresiji.

Za CAH je karakterističan prije svega poremećaj cjeline perifernog crteža, proširenje upalne infiltracije iz portalnih prostora prema okolnom parenhimu zajedno sa žarišnim nekrozama hepatocita. Portalni prostori su prošireni, fibrozirani, sadrže guste upalne infiltrate koji imaju histiocitarni karakter sa značajnom primjesom plazmacitarnih ćelija, ponekada i eozinofilnih. Infiltrati i fibrozno tkivo prodiru u režnjiće zbog čega portalni prostori dobijaju zvjezdoliki oblik, arhitektonika režnjića se narušava zbog međusobnog prožimanja tkivnih septuma u njoj, što karakteriše mostovne i multilobularne nekroze sa polimorfnim histiocitarnim regeneratornim pojavama. Zvjezdolike endotelne ćelije su obično aktivirane i njihov broj je uvećan. Primjećuje se kolagenizacija unutar režnjičastih retikularnih vlakana. U portalnim prostorima i periportalno se nalazi proliferacija žučnih vodova, periduktularna fibroza sa progresivnim nekrotičnim promjenama. Pojavljuju se regenerativni čvorovi parenhima, što označava prelaz procesa u cirozu (5, 7, 10, 13, 15). Vidi sliku 3.



Sl. 3. — Morfološki tipovi hroničnog hepatitisa: 1. normalni režnjić jetre; 2. hronični persistentni hepatitis; 3. lobularni hepatitis; 4. hronični aktivni hepatitis.

Klinička slika CPH je oskudna po broju simptoma, kao i stepenu njihove jačine. Subjektivni osjećaj može biti neizmijenjen, a glavni objektivni simptom je hepatomegalija. CPH imade jedinstven tok i u pravilu se godinama ne može primijetiti progresija patološkog procesa. Za CAH je svojstvena velika izraženost kliničkih, biohemijskih i imunoloških simptoma. Kod većine bolesnika izražene su subjektivne i objektiv-

ne promjene. Tok CAH je okarakterisan periodima remisija i zamaha. Postoje karakteristične razlike u kliničkim pojavama HB_sAg pozitivnih i HB_sAg negativnih CAH. Prvi je zastupljen kod muškog pola sa 90 posto u srednjem uzrastu. Osnovni broj HB_sAg negativnih CAH predstavljaju žene (70—80%). Najjasnija njena klinička osobina predstavljena je aktivnošću patološkog procesa. Ovdje je karakteristična generalizacija imunih reakcija sa uvlačenjem različitih organa i organskih sistema u patološki proces, što kliničkoj slici daje značajan izraz. Brojnom šarenilu simptomatologije pridodaju se brojne komplikacije, od kojih su najznačajnije hepatalna koma, krvarenja, jetrena insuficijencija i interkurentne infekcije (10, 12).

Prognoza CPH je u većini slučajeva dobra. Moguće je da bolest završi potpunim ozdravljenjem, nekada sa blagim anatomskim defektom u obliku lako izraženog fibroziranja portalnih prostora. Rjeđe (u 4—10% slučajeva) HB_sAg negativne forme evoluiraju u CAH.

Prognoza CAH je obično loša i nejasna. Na dugotrajne spontane remisije (prelaz u CPH) nailazi se u svega 10—20 posto bolesnika. U još rjeđim slučajevima nailazi se na ozdravljenje, pod kojim se podrazumijeva prelaz procesa u neaktivni oblik, u kojim se slučajevima javljaju fibroze portalnih prostora bez ćelijske infiltracije, hepatomegalija bez oštećenja funkcije jetre. Pod otežanim uslovima proces može iznova da se aktivira. U 30 posto slučajeva CAH evoluira u cirozu.

Procjena trajanja života kod CAH je otežana u mnogo slučajeva latentnim početkom bolesti. Time nije negirano da je trajanje CAH individualno različito (i kod HB_sAg pozitivnog i negativnog). Liječenje bolesnika sa CPH u pravilu ne zahtijeva medikamentoznu terapiju. Potrebne su šestomjesečne kontrole.

Liječenje CAH u periodu aktivacije provodi se bolnički. Osnovu liječenja čine glikokortikoidi i imunodepresori. Do primjene ove terapije bolesnici se moraju brižljivo bolnički ispitati. Potrebno je isključiti kontraindikacije za ovu vrstu terapije. U današnje doba je najviše efektivna kombinacija hormona i imunodepresora. Alternativom se smatra izolovana primjena hormona, a davanje samo imunodepresora se ne preporučuje. Efekat ove kombinovane terapije je najbolje izražen kod visoko izražene aktivnosti patološkog procesa. Ova terapija smanjuje smrtnost i produžuje život bolesnika. Primjena hormona i imunodepresora ne sprečava prelaz CAH u cirozu. Specijalan interes je primjena ove terapije kod HB_sAg + CAH. U praksi je kod visoko aktivnih HB_sAg + CAH potrebno djelovati primjenom hormona i imunodepresora. U mnogim slučajevima ova terapija daje povoljan efekat.

Postoje radovi o efektnosti primjene levamizola, interferona, arabinozida, aciklovirona, transferfaktora i drugih imunoregulatora. Zaključci o efektnosti ove terapije su kontradiktorni i nesigurni (1, 3, 7, 11, 13). Mnoge sekundarne pojave ove bolesti zahtijevaju primjenu drugih nespecifičnih lijekova, od kojih treba odabrati one sa najmanjim hepatoksičnim efektima (2, 7, 12, 14).

Jasno je da prelaz procesa u hronicitet jeste rezultat nedovoljno izražene reakcije imunokompetentnih sistema na njegov antigen. Iz toga proizilazi da je nužna stimulacija imunogeneze. Međutim, još uvijek ne

postoje podesne vrijedne metode diferenciranja za ocjenu funkcionalnog stanja različitih komponenata imunokompetentnog sistema, kao ni imunoregulirajući preparati koji selektivno djeluju na različitu populaciju imunokompetentnih ćelija, što je proizvelo mnogo protivrječnosti u prilazu terapiji bolesnika sa HB_sAg negativnim CAH.

Inaktiviranjem sferičnih partikula virusnog omotača pronađena je i ispitana vakcina protiv virusa B, koja se pokazala sigurnom, efikasnom i neinfektivnom. Danas su konačno proizvedene i sintetske vakcine koje imadu svoju budućnost u prevenciji i zaštiti ugroženih infekcijom HBV rizičnih grupa (9, 12).

SUMMARY

CURRENT PERSPECTIVES IN THE PROBLEM OF CHRONIC HEPATITIS

On the basis of the literature, a definition, occurence, etiology and clinical classification of chronic hepatitis are presented. Pathogenesis and mechanisms of the disease are described on the basis of the role of hepatitis B virus (HBV) in the development of immune response of an organism to the virus as an antigen. The insufficient response of an organism is genetically conditioned, the reaction being a result of the reduced function of T lymphocytes. Various factors have the major role in the development of chronic hepatitis, particularly in HB_sAg positive and HB_sAg negative forms. Histological and clinical characteristics and therapy are related to the immune mechanisms, and the final prognosis is, in most cases, dependent on the findings of repeated liver biopsies within the period of not less than six months. Finally, several vaccines have been produced against HBV, which have a definite role in the future prevention and control of the disease in the risk groups.

LITERATURA

(1) Ascione, A., Amitrano, L. et al. (1984): *Antiviral therapy in HB_sAg positive chronic liver diseases.* How many patients really need it? Hepatogastroenterol, 3, 31, 123—125.

(2) Blüger, A., Nowicky, I. (1984): *Practical hepatology Riga Zweigzne.*

(3) Colombo, M., Cambieri, R., Rumi, M. G. et al. (1983): *Longterm delta superinfection in hepatitis B surface antigen carrier and its relation ship to the course of chronic hepatitis,* Gastroenterology, 85:235—239.

(4) Guisti, G., Piccinino, F. et al. (1984): *Immunosuppressive study on 867 patients.* Hepatogastroenterol, 1, 31:24—30.

(5) Hodges, J. et al. (1982): *Chronic active hepatitis.* Lancet, 1:550—2.

(6) Hoofnagle, J., L. Seeff (1982): *Natural Hystory of chronic type B hepatitis,* in: Popper and Schraffner Progress in Liver Diaeases, Grune and Stration New York VII, 469—479.

(7) Leevy, C., N. Tugstrup (1976): *Standardisation of nomenclature.* Diagnostic Criteria and Diagnostic Methology for Diseases of the Liver and Biliary Tract, S. Karger, Basel.

(8) Mütting, D. et al. (1984): *Treatment of chronic active hepatitis* — Present State. Hepatogastroenterol, 1, 31:17—24.

(9) Perišić, V. (1983): *Natural Course of HB-virus infection.* Immunologic Responses of the Host to Live Virus and During Vaccination. Gastroenterohepatol. Arh., 2:111—116.

(10) Petera, V. et al. (1978): *The HLA system and Liver diseases,* Čas. Lek. Čes., 12:367—8.

(11) Popper, H., Peronetto, F. (1984): *Problem in the immunology of hepatic diseases,* Hepatogastroenterology, 1, 31:1—5.

(12) Rizetto, M., Verne, G., Recchia, S. et al. (1983): *Chronic hepatitis in carriers of HB.Ag with intrahepatic expression of the delta antigen: an active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment.* Ann. Intern. Med., 98:437—41.

(13) Schalm, S. W. (1984): *Treatment of chronic hepatic type virus B.* Hepatogastroenterol, 1, 31:12—17.

(14) Sherlock, Sh. (1975): *Diseases of the Liver and Biliary System.* 5th edit. Blackwell Sci Publ., Oxford.

(15) Schiff, L. (1975): *Diseases of the Liver,* Philadelphia, J. B. Lippincott Co.

(17) Thaler, H. (1984): *Treatment of chronic aktive hepatitis* — Present state. The Pros and Cons of Immunosuppressive Therapy. Hepatogastroenterol, 1, 31:6—12.

(18) Wallnöfer, H. et al. (1977): *Diagnosis of the Liver Diseases.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

(19) Wright, R. et al. (1979): *Liver and Biliary Diseases.* W. B. Saunders Co, Ltd. London.

ANU ВіН АНУ БиХ