

Одлике акутног хепатитиса Ц

Никола Митровић¹, Наташа Поповић¹, Драган Делић^{1,2}, Неда Стојковић Швиртлих^{1,2}

¹Клиника за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Акутни хепатитис Ц најчешће настаје парентералном инокулацијом вируса хепатитиса Ц. Често се развије у хроничну болест јетре, иако се може завршити и спонтаним излечењем. Лечење се врши применом интерферона алфа-2а (*IFNa-2a*), мада још нема консензуса о свим питањима у вези с лечењем акутног хепатитиса Ц.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се прикажу одлике болесника с акутним хепатитисом Ц и процени ефикасност примене рекомбинантног *IFNa-2a* у њиховом лечењу.

Методе рада У студију је укључено 55 особа с акутним хепатитисом Ц које су од јануара 2005. до децембра 2012. године лечене у Клиници за инфективне болести Клиничког центра Србије у Београду. Дуже од шест месеци клинички је праћен 41 болесник код којег су процењени прелазак болести у хронични облик и деловање примењене терапије са *IFNa-2a*.

Резултати Међу испитаницима, 80% су били мушкарци, просечна старост је била 29,6±8,6 година, а фактор ризика код 61,8% испитаника била је интравенска злоупотреба дроге. Тридесет болесника (54,1%) није имало тегобе, док је 38,2% имало жутицу. Нормализација аминотрансфераза шест месеци од оболевања уочена је код 33,3% болесника, док је у групи лечених применом *IFNa-2a* забележена код 79,6% ($p=0,006$). У групи болесника код којих је лечење започето пре 45. дана болести добар успех лечења је уочен код 92,9%, а код болесника који су лечење започели касније код 58,3% ($p=0,037$).

Закључак Акутни хепатитис Ц је чешћи код млађих одраслих мушкараца. Инфекција се углавном стиче интравенском злоупотребом дроге. Примена *IFNa-2a* је ефикасна у лечењу и успех је већи уколико се терапија започне пре 45. дана од почетка болести.

Кључне речи: акутни хепатитис Ц; прогностички фактори; терапија; интерферон алфа

УВОД

Акутни хепатитис Ц је запаљење јетре које траје најдуже до шест месеци након инфекције вирусом хепатитиса Ц (*HCV*). У развијеним земљама најчешће оболевају особе које интравенски злоупотребљавају психоактивне супстанце (ПАС), мушкарци који имају секс с мушкарцима (енгл. *men who have sex with men* – *MSM*) и особе током различитих медицинских интервенција [1]. Типичне симптоме и жутицу има 15–25% оболелих, док се код већине јавља асимптоматски или супклинички облик болести. У Републици Србији се годишње региструје од 98 (2011. године) до 168 (2008. године) оболелих од акутног хепатитиса Ц, а инциденција је од 1,34 до 2,29 оболелих на 100.000 становника [2]. С обзиром на то да се болест не открива код 75% болесника, тачан број новозаражених није познат. Развој хроничног хепатитиса настаје код 50–80% акутно инфицираних. *HCV* се сматра водећим узроком хроничног хепатитиса, хепатоцелуларног карцинома и трансплантације јетре у свету [3].

За постављање дијагнозе акутног хепатитиса Ц користе се клинички и лабораторијски параметри. Једнократно коришћење вирусних тестова (откривање геномске *HCV* РНК, специфичних анти-*HCV* антитела) и биохемијских анализа (серумска активност

аминотрансфераза, укупног и директног билирубина, протромбинско време и др.) нису довољно убедљиви да се направи јасна разлика између акутног и хроничног облика болести. Сигуран дијагностички критеријум у откривању новонастале инфекције је, уз повишене вредности аминотрансфераза, откривање *HCV* РНК код особа с каснијом појавом анти-*HCV* антитела [4]. Будући да је испуњење овог критеријума у пракси тешко изводљиво, дијагноза акутног хепатитиса Ц се најчешће поставља комбинацијом више клиничких и лабораторијских критеријума [5].

Прелазак акутног у хронични хепатитис Ц дефинише се одржавањем *HCV* РНК у крви дуже од шест месеци након инфекције. Код ових болесника најчешће се уочава и повишена активност аминотрансфераза у серуму. Показано је да се *HCV* РНК не открива након три месеца од инокулације код око 80% акутно инфицираних особа са спонтаним излечењем. Ово излечење је мало вероватно уколико се *HCV* у крви одржава дуже од шест месеци [6, 7]. Досад је установљено неколико прогностичких фактора од стране домаћина и вируса који утичу на излечење акутног хепатитиса, иако ниједан од њих није сасвим поуздан.

Лечење акутног хепатитиса Ц састоји се од примене генетски произведеног стандард-

Correspondence to:

Nikola MITROVIĆ
Klinika za infektivne i
tropske bolesti
Klinički centar Srbije
Bulevar oslobođenja 16
11000 Beograd
Srbija
nikolabmi@gmail.com

ног или пегированог интерферона алфа ($IFN\alpha$). С обзиром на могуће спонтано излечење, остају нерешена питања о времену започињања терапије и поступку код асимптоматског облика инфекције [8-11].

ЦИЉ РАДА

Циљ студије је био да се прикажу епидемиолошке, клиничке и демографске одлике болесника с акутним хепатитисом Ц, одреде прогностички фактори повезани с излечењем и утврди ефикасност примене рекомбинантног $IFN\alpha$ у лечењу акутног хепатитиса Ц.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективно истраживање је обухватило 55 испитаника који су лечени од јануара 2005. до децембра 2012. године на Одељењу за вирусне хепатитисе Клинике за инфективне и тропске болести Клиничког центра Србије у Београду. Дијагноза акутног хепатитиса Ц је постављена на основу критеријума Центара за контролу и превенцију болести (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) у Америци. Критеријуми подразумевају: изненадно јављање симптома болести (слабост, мука, бол у трбуху) и појаву жутице, повећање активности аланин-аминотрансферазе (ALT) у серуму изнад 400 IU/l, негативне тестове за акутни хепатитис А и Б уз позитиван један од следећа три маркера – укупна анти-*HCV* антитела ELISA тестом, рекомбинантни имуноблот тест за *HCV* или позитивна *HCV* РНК [12]. За одређивање анти-*HCV* антитела коришћен је ELISA тест треће генерације (*Abbott, Bio-Rad, Innogenetics, Ortho*). Квантитативно одређивање *HCV* РНК у серуму урађено је код 25 болесника применом методе ланчаног умножавања полимеразе, тј. PCR (енгл. *polymerase chain reaction*) (*Cobas Amplicor HCV Monitor; Roche Diagnostics* с минималним нивоом детекције виремије 600 IU/ml). Асимптоматски облици болести откривени су епидемиолошким испитивањем болесника из група ризика за оболевање и лабораторијским анализама којима се ове особе рутински подвргавају. Код свих болесника урађени су следећи вирусни серолошки маркери: *anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-CMV IgM, anti-HSV IgM* и *anti-EBV IgM* антитела; аутоантитела ANA, AGMA, *anti-LKM1* и AMA. Искључена је Вилсонова (*Wilson*) болест (нормалним нивоима бакра у серуму и 24-часовном урину и нормалном вредности церулоплазмина), хемохроматоза (нормалним нивоима гвожђа у крви и TIBC), недостатак алфа-1 антитрипсина (нормалним нивоом алфа-1 антитрипсина). Такође су искључени токсично алкохолно оштећење јетре, активна конзумација ПАС или друго медикаментно оштећење настало другим, потенцијално хепатотоксичним супстанцама. Сви болесници су подвргнути ехосонографском прегледу горњег абдомена с посебном пажњом на морфолошки изглед јетре и слезине.

У студији су анализирани демографски подаци болесника, фактори ризика за *HCV* инфекцију, клиничке одлике и биохемијске анализе. Од 55 испитаника, 41 (74,5%) болесник је клинички праћен након отпуста најмање шест месеци ради откривања развоја хроничног хепатитиса. Такође, анализирани су фактори ризика за прелазак болести у хронични облик: пол, године старости, конзумација алкохола, начин преноса *HCV*, постојање тегоба, вредности билирубина и ALT, клинички ток и примењена антивирусна терапија.

За лечење акутног хепатитиса Ц коришћен је стандардни $IFN\alpha-2a$ две седмице свакодневно, а затим три пута седмично, у укупном трајању од 24 седмице. Појединачна доза је износила три милиона интернационалних јединица (МИЈ). Примењени терапијски режим се претходно показао ефикасним [13]. Ефекат терапије је процењиван поређењем групе болесника који су лечени антивирусном терапијом и контролне групе особа које су симптоматски лечене. Излечење за обе групе болесника је процењено клиничко-биохемијским опоравком (непостојање тегоба, нормализација нивоа ALT) и одређивањем вредности *HCV* РНК код свих болесника код којих се ALT одржавала повишеном. Надгледање болесника је вршено у периоду од шест месеци до годину дана. Изузев удела антивирусне терапије, као прогностичког фактора за прелазак болести у хронични облик, анализиран је и утицај времена када је терапија започета.

У обради података коришћене су методе дескриптивне и аналитичке статистике. Ради процене значајности разлике примењени су χ^2 -тест, Фишеров (*Fisher*) тест тачне вероватноће, Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) U-тест и једнофакторска анализа варијансе (ANOVA). Почетни степен статистичке значајности утврђен је на нивоу $p < 0,05$. Подаци су обрађени помоћу софтверског пакета *SPSS for Windows* (верзија 15.0).

РЕЗУЛТАТИ

Међу оболелима од акутног хепатитиса Ц доминирали су мушкарци (4:1). Просечна старост је била $29,6 \pm 8,6$ година, у распону од 19 година до 62 године. Најчешћи фактор ризика за задобијање акутне *HCV* инфекције била је интравенска злоупотреба ПАС, забележена код 34 испитаника (61,8%), док се код 11 болесника (20%) начин преноса инфекције није могао утврдити. Инкубација је у просеку трајала 45,6 дана, у распону од 26 до 105 дана. Код особа код којих је инфекција настала интравенском злоупотребом ПАС установљена је значајно краћа инкубација у односу на све остале начине преноса *HCV* (33,7 према 60,8 дана; $p=0,04$). Код 54,1% болесника запажени су симптоми типични за акутни вирусни хепатитис (губитак апетита, мучнина, слабост и малаксалост, повраћање, пролив). Код 21 болесника (38,2%) била је испољена жутица. Болест је код већине (49/55) испитаника имала благ до средње тежак облик, а фулминантни облик и смртни исход нису забележени. Одлике болесника су приказане у табелама 1 и 2.

Табела 1. Демографске и епидемиолошке одлике болесника с акутним хепатитисом Ц**Table 1.** Demographic and epidemiological characteristics of patients with acute hepatitis C

Обележје Variable	Категорије Categories	Број болесника (%) Number of patients (%)
Пол Gender	Мушки Male	11 (20)
	Женски Female	44 (80)
Место становања Residence	Град City	37 (67.3)
	Приградска средина Suburban area	12 (21.8)
	Село Village	6 (10.9)
Начин преноса HCV Route of transmission of HCV	Интравенска злоупотреба дроге Intravenous drug abuse	34 (61.8)
	Трансфузија крви Blood transfusion	1 (1.8)
	Медицинске и стоматолошке интервенције Medical and dental procedures	5 (7.3)
	Остали* Others*	4 (9.1)
	Непознат Unknown	11 (20)

* убоди иглом, сексуални контакти са HCV-позитивним особама, тетоважа, пирсинг

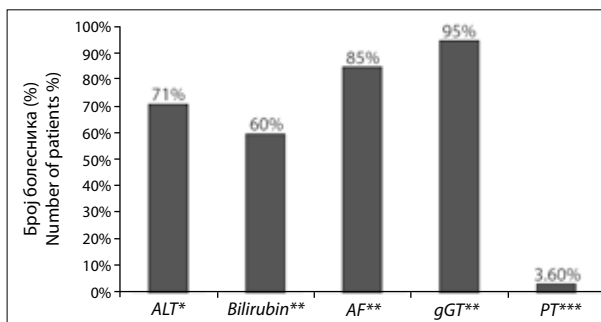
* needle stick injury, sexual contacts with HCV-positive persons, tattoos, piercing

Табела 2. Клиничке одлике болесника с акутним хепатитисом Ц**Table 2.** Clinical characteristics of patients with acute hepatitis C

Обележје Variable	Категорије Categories	Број болесника (%) Number of patients (%)
Симптоми болести Symptoms of the disease	Слабост и малаксалост Fatigue and malaise	25 (45.5)
	Мучнина и гађење Nausea and queasiness	17 (30.9)
	Повраћање Vomiting	11 (20)
	Повишена температура Fever	7 (12.7)
	Пролив Diarrhea	3 (5.5)
Жутица Jaundice	Не постоји Absent	34 (61.8)
	Блага Mild	6 (61.8)
	Изражена Marked	15 (27.3)
Клинички облик болести Clinical form of the disease	Асимптоматски до благ Asymptomatic to mild	33 (60)
	Умерено тежак* Moderately-severe*	22 (40)

* постоје тегобе, испољен иктерус или продужен ток болести преко месеца дана

* expressed symptoms, manifested jaundice or prolonged course of the illness more over than one month

**Графикон 1.** Вредности лабораторијских параметара код болесника с акутним хепатитисом Ц**Graph 1.** Values of laboratory parameters of patients with acute hepatitis C

* Активност аланин-аминотрансферазе (ALT) у серуму виша од 20 пута од нормалне вредности (<40 IU/l)

** Укупан ниво билирубина у серуму (>20,5 $\mu\text{mol/l}$), алкална фосфатаза (AF>120 U/l) и гама глутамил-трансфераза (gGT>55 U/l за мушкарце и >38 U/l за жене)

*** Протромбинско време (PT) мање од 50% у односу на нормалну вредност (>70%)

* Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) 20x upper limit of normal value (<40 IU/L)

** Total serum bilirubin, alkaline phosphatase (AP>20.5 $\mu\text{mol/L}$) and gamma-glutamyl-transferase (gGT>55 U/L for male and >38 U/L for female)

*** Prothrombin time (PT) lower than 50% in comparison to normal value (>70%)

Повишени ниво билирубина утврђен је код 60% болесника, а просечна вредност била је $104,8 \pm 89 \mu\text{mol/l}$. Код највећег броја болесника (71%) вредност ALT била је 20 пута већа у односу на референтну. Вредности холестазијских ензима, алкалне фосфатазе (AF) и гама глутамил-трансферазе (GGT) биле су повишене код већине испитаника. Учесталост најзначајнијих лабораторијских анализа приказане су на графикону 1.

Одређивање HCV РНК методом PCR урађено је код 25 испитаника и код седморо оболелих (28%) почетни налаз је био негативан. Просечни ниво виремије био је 140.379 UI/ml , у распону од 641 до $9.923.130 \text{ UI/ml}$. Код 78,8% болесника забележен је низак ниво HCV РНК (<600.000 UI/ml).

Од укупног броја, 41 (74,54%) болесник је надгледан најмање шест месеци ради процене развоја хроничне болести. Код 16 (39%) болесника је дошло до развоја хроничног хепатитиса уз повишене вредности ALT и позитивну HCV РНК. Код девет болесника је урађена слепа аспирациона биопсија и хистопатолошки налаз је одговарао хроничном хепатитису. Осталих 14 болесника се није јављало на контролне прегледе. IFN α -2a је примењен у лечењу 26 болесника, а опоравак је забележен код 20 (79,6%) оболелих. У контролној групи испитаника који су лечени симптоматском терапијом спонтани опоравак је уочен код петоро (33,3%) оболелих, што је било високо статистички значајно у односу на лечене болеснике ($p=0,006$). Такође, успех терапије зависио је и од времена почетка антивирусног лечења. Код болесника који су се опоравили лечење је раније започето (просечно 32. дана од почетка болести у групи излечених, односно 66. дана у групи испитаника с развојем хроничног облика; $p=0,035$). Даљом анализом, у групи болесника код којих је лечење започето пре 45. дана од почетка болести опоравак је забележен

код 92,9%, односно код 58,3% болесника код којих је лечење започето касније ($p=0,037$).

Начин инфекције вирусом је имао утицаја на развој хроничног хепатитиса Ц. Код болесника с непознатим начином инфекције значајно чешће је забележен прелазак болести у хронични облик у односу на друге начине преноса ($p=0,042$). Чешћи прелазак у хронични облик запажен је међу болесницима мушког пола у односу на женски, код особа старијих од 30 година, особа са тегобама, код оних који су пили алкохолна пића и код болесника са благим обликом обољења. Ипак, статистичка значајност у том смислу није постигнута (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Република Србија припада групи земаља са средње високом инциденцијом акутног хепатитиса Ц. Слична инциденција утврђена је у Италији (просечно око један новооболели на 100.000 становника годишње), док се

мањи број (мање од једног болесника на 100.000 годишње) бележи у Сједињеним Америчким Државама и северним европским земљама (Немачка, Данска, Холандија). Насупрот томе, већи број оболелих је забележен у источној Азији, док се хиперендемским подручјима сматрају земље Африке (где је годишња инциденција од 3,1 до 6,8 оболелих на 1.000 становника) [1, 14, 15].

Испитаници наше студије у просеку су имали 29 година. Ово показује да у нашој средини од акутног хепатитиса Ц оболевају млађе особе, за разлику од земаља западне Европе и САД, где је просечна старост болесника између 35 и 40 година, или Јапана и Тајвана, где су оболеле особе у просеку старије од 50 година. С друге стране, у студији изведеној у Египту највећи број акутно оболелих су такође млађе особе, узраста до 20 година. У нашем истраживању доминирали су болесници мушког пола (80%). Овако висок удео мушкараца може се тумачити чињеницом да је у Србији чешћа интравенска злоупотреба наркотика међу мушкарцима него међу женама, како је показала студија Института за јавно здравље Србије [16].

Табела 3. Прогностички фактори повезани са преласком акутног у хронични хепатитис Ц
Table 3. Prognostic factors in relation to progression of acute hepatitis to chronic hepatitis C

Прогностички фактори Prognostic factors	Категорије Categories	Број болесника с развојем хроничног хепатитиса Number of patients with progress to chronic hepatitis	Број излечених болесника Number of cured patients	Вредност p p value
Пол Gender	Мушки Male	15	17	0.055
	Женски Female	1	8	
Старост (године) Age (years)	≤ 30	10	17	0.717
	> 30	6	8	
Пијење алкохолних пића Alcohol consumption	Да Yes	4	1	0.089
	Не No	6	12	
Начин преноса вируса Route of virus transmission	И.в. злоупотреба дроге IV drug abuse	9	14	0.042
	Остало Other	1	8	
	Непознат Unknown	6	3	
Тегобе Symptoms	Не постоје Absent	7	13	0.606
	Постоје Present	9	12	
ALT повишен више од 20 пута од нормалне вредности ALT > 20 x over normal	Да Yes	12	18	0.564
	Не No	4	7	
Укупан билирубин Total bilirubin	Повишен Elevated value	11	13	0.30
	Није повишен Normal value	5	12	
Клинички ток Clinical course	Благ Mild	8	11	0.707
	Умерено тежак Moderate	8	14	
Примена интерферона Use of interferon	Да Yes	6	20	0.006
	Не No	10	5	

Најчешћи начин преноса *HCV* инфекције код наших болесника била је интравенска злоупотреба ПАС. Трансфузију крви као фактор ризика инфекције забележен је само код 1,8% оболелих. Ова чињеница показује да је трансфузија крви и даље могућ, али веома редак начин инфекције након обавезног тестирања на *HCV*, који се врши код свих давалаца крви у Србији од 1994. године. Испитујући факторе ризика за инокулацију *HCV*, 20% оболелих је негирало било који познат пут преноса *HCV*. Једна од могућности за овакав налаз могла би бити чињеница да је само 7,3% оболелих било у групи која је навела претходан ризичан полни контакт. У истраживању изведеном 2006. године у Србији показано је да је 16,3% особа узраста 20–34 године често мењало сексуалне партнере. Од њих је само половина (51,6%) повремено користила кондом [17]. Ово говори у прилог чињеници да се у Србији незаштитен полни контакт, иако значајан у преносу овог вируса, и даље занемарује. Ипак, када су у питању болесници код којих је начин инфекције остао непознат, могло би речи бити и о другим, ретким начинима преноса *HCV* (циркумцизија, бријање у јавним берберицама, традиционални начин братимљења). Ови ризици су, међутим, углавном чешћи у земљама других региона и других обичајних облика понашања (земље Блиског Истока и Азије).

У нашој групи болесника инкубација је трајала од једног до три и по месеца. Код болесника који су злоупотребљавали ПАС утврђена је статистички значајно краћа инкубација у односу на остале начине преноса. Иако повезаност дужине инкубације и начина преноса вируса досад није значајније анализирана, разлог би могао бити у директном уношењу веће количине вируса у крвоток путем заражених игала, што су саопштили Мозли (*Mosley*) и сарадници [18].

Акутна *HCV* инфекција најчешће је асимптоматска или без жутице. Уопштено, синдром акутног хепатитиса се састоји од симптома који обухватају умор, миалгије, ниску фебрилност, осећај непријатности у десном горњем квадранту абдомена, губитак апетита, мучнину и повраћање. У нашој студији код 54,1% болесника установљен је симптоматски облик болести, а код 38,2% дијагностикован је иктерус, што је чешће у односу на студије које су проспективно пратиле особе након убода иглом или интравенске кориснике ПАС. Студије других аутора су показале да је иктерус забележен у 8,8% и 14% случајева, док је асимптоматски облик болести био заступљен код више од две трећине болесника [19, 20]. Већи проценат испитаника с тегобама у нашој студији у односу на наведене донекле је и очекиван, с обзиром на то да је ова студија осмишљена тако да препозна особе из кохорте болесника с акутним хепатитисом. Наши испитаници су углавном имали благи и умерено тешки облик болести. За разлику од неких других студија, у нашем испитивању није било болесника с акутним попуштањем функције јетре, хепатичком енцефалопатијом или појавом асцитеса [4, 7, 21].

Негативна *HCV* РНК је уочена код 28% испитаника наше студије. Можемо претпоставити да је негативан

налаз вируса повремен у акутном хепатитису Ц, као што је наведено у сличном проценту и у другим истраживањима [7, 21]. Ова појава пролазно негативне *HCV* РНК у крви може се објаснити патогенетским збивањима с почетно снажним *CD4+* Т-ћелијским одговором којим се вирус елиминише. Понављањем тестирања вируса у акутном хепатитису може се открити каснија позитивна РНК у зависности од могуће имунолошке измене код болесника. Међутим, одржавање позитивне вирусне РНК се најчешће јавља с развојем хроничног облика, што указује на то да се однос имунског система домаћина и вируса током времена уставио [22, 23].

Развој хроничног хепатитиса Ц је забележен код укупно 39% болесника, с тим да је овакав ток забележен код 66,7% болесника који нису примали интерферон. Различите исходе спонтаног излечења (од 18% до 57%) саопштили су многи аутори [11, 20, 24]. Зато сматрамо да је за давање коначног одговора о проценту спонтаног излечења од акутног хепатитиса Ц потребно обавити проспективно дизајниране, кохортне студије с већим бројем испитаника и чешћим тестирањем *HCV* РНК.

За хронични хепатитис Ц постоје дефинисани протоколи за антивирусно лечење; то, међутим, није случај с акутним хепатитисом Ц. Одлука о спровођењу антивирусног лечења мора се донети у контексту природног тока болести, а њено започињање треба да буде у равнотежи с могућношћу спонтаног излечења [11, 24]. Као и код хроничног, тако се и лечење од акутног хепатитиса Ц врши применом интерферона алфа (*IFN α*). Успехом лечења се сматра негативизација *HCV* РНК након шест месеци, што је најчешће у корелацији с нормалним клиничко-биохемијским налазом. Последњих година се у лечењу акутног хепатитиса Ц уместо стандардног препоручује примена пегилованог интерферона. Пегиловани *IFN α* има повољнија фармакокинетичка својства и примењује се једном недељно. Међутим, истраживање је показало да је лечење стандардним и пегилованим *IFN α* приближно једнако ефикасно [25]. Значајна разлика постоји у комфорности за болесника применом пегилованог *IFN α* једном седмично, што би можда побољшало њихово придржавање терапијском режиму. Такође, лечење акутног хепатитиса Ц антивирусном терапијом још није регистровано у нашој земљи, а цена стандардног интерферона је значајно мања од цене пегилованог, што је важно уколико болесници морају сами да га плате. У лечењу испитаника наше студије определили смо се за протокол 24-недељне примене стандардног *IFN α* јер је већина студија показала ефикасност оваквог начина лечења [13, 25, 26]. Краће лечење евентуално се може применити у случају повољног раног вирусолошког одговора (негативан *HCV* РНК након четири седмице терапије) или код болесника који немају генотип 1, што нисмо били у могућности да технички и финансијски изведемо.

Након лечења интерфероном опоравило се око 80% испитаника. Овај налаз био је високо статистички зна-

чајан ($p < 0,01$) у односу на групу испитаника са спонтаним развојем болести. Овај резултат недвосмислено говори у прилог ефективности примене интерферона у лечењу акутног хепатитиса Ц. У студијама које су такође испитивале ефекат примене интерферона успех је забележен код већине лечених (од 60% до преко 90%). Разлог овако широког распона успеха лечења лежи у различитом дизајну студија, броју испитаника укључених у истраживање, њиховој хетерогености, дужини примене терапије, као и дози интерферона. Тако је у студији Номура (*Nomura*) и сарадника [19] примењен стандардни *IFN α -2b* код укупно 30 испитаника сврстаних у две групе, у зависности од времена и дужине примене терапије (неки су лечени дуже од годину дана). Укупан терапијски успех је постигнут код 70% болесника. У првој проспективној студији Јекела (*Jaeschke*) и сарадника [26], у којој је такође примењен стандардни интерферон код 44 испитаника, 43 болесника су излечена (98%). Ипак, потребно је истаћи да је у овој студији лечење започето одмах након постављана дијагнозе, што је вероватно утицало на овако добро излечење. У студији Дора (*Dore*) и сарадника [27], изведеној у Аустралији, анализирана су 74 болесника с акутним хепатитисом Ц, пре свега интравенских наркомана. Болесници су лечени пегилованим *IFN α -2a* и 63,5% је сматрано излечено. Аутори су нешто нижи проценат излечења објаснили чињеницом да је терапија у односу на друге студије започета касније (просечно након 30 седмица), када је спонтано излечење мање вероватно. Такође, у недавно изведеној проспективној мултицентричној студији у Немачкој, која је објављена 2013. године, Детердинг (*Deterding*) и сарадници [9] су забележили стабилан вирусолошки одговор код 91,5% болесника с акутним хепатитисом Ц.

Поред различитог успеха у примени интерферона у лечењу особа с акутним хепатитисом Ц, опште је прихваћен став да је рана примена антивирусне терапије ефективнија у лечењу. Последњих десет година много се дискутује о најподобнијем времену за њено започињање, односно о времену чекања на спонтано излечење. Терапија која се одмах примени може довести до беспотребног лечења (енгл. *overtreatment*) код особа чија би се болест можда и спонтано повољно завршила. С друге стране, одлагање започињања лечења може смањити могућност за одговор на терапију. У нашој студији утврђено је да је у групи болесника код којих је лечење раније започето (пре 45. дана болести) успех био значајно бољи. Овакав налаз је нешто другачији у односу на друге студије које су се веома често изводиле, а у којима је уочен углавном лошији ефекат терапије уколико се она одлагала дуже од 12 недеља. На пример, у студији Камала (*Kamal*) и сарадника [28] испитано је 129 болесника који су били сврстани у три групе у односу на време започињања лечења. У првој групи лечење је започето у 8. недељи и успех је био 95%. У групи испитаника код којих је лечење започето у 12. недељи успех је био 92%, док је код болесника чије је лечење одложено за 20. недељу проценат успеха лечења био значајно нижи – свега 76%. До сличних ре-

зултата дошли су и Детердинг и сарадници [9]. Наиме, у овој студији анализирано је 107 испитаника са симптомима обољења, а сврстани су у групу болесника код којих је терапија започета одмах и у групу код које је лечење одложено за 12. недељу. Разлика у успеху примене терапије била је 13,7%. Узрок разлике у успеху лечења у нашој студији, који је забележен код започињања лечења у односу на 7, а не 12. недељу, могао би бити у чињеници да није одређиван полиморфизам *IL28B*. За ово генско обележје болесника показано је да има несумњив прогностички значај у успеху лечења интерфероном и можда може помоћи у решавању дилеме о почетку лечења [29].

Изузев примене антивирусне терапије, утицај на развој хроничног облика код наших болесника има и начин инфекције вирусом. Наиме, код болесника код којих је начин инокулације вируса био непознат значајно чешће се развио хронични хепатитис. Објашњење може бити да се код особа без јасног фактора ризика теже и касније поставља дијагноза акутне *HCV* инфекције. То има као последицу одлагање одговарајућег лечења. За остале анализиране прогностичке факторе (пол, старост, постојање симптома и жутице, клинички ток) није утврђено да су статистички значајни у предвиђању излечења акутног хепатитиса Ц. Иако су резултати студија у погледу прогностичких фактора различити, у неким је забележено да су женски пол, млађе животно доба, симптоматски облик болести и појава иктеруса позитивни прогностички фактори [7, 9, 11, 21, 30]. У нашој студији такав резултат није утврђен.

На крају, потребно је истаћи да смо свесни чињенице да би резултати истраживања могли имати већи значај уколико би број болесника укључених у студију био већи, да је одређиван *HCV* РНК за све болеснике у више наврата (нпр. у 4. и 12. недељи, на крају лечења и шест месеци по завршетку лечења), као и да је одређиван полиморфизам *IL28B*. Такође, ради потврде дијагнозе акутног хепатитиса Ц, било би пожељно болесницима урадити и фиброскен. Нажалост, потребне податке није било могуће урадити из техничко-финансијских разлога, а метода фиброскена је у нашој земљи тек недавно уведена као стандардна дијагностичка процедура. Без обзира на можда наведене објективне непотпуности у нашем истраживању, у питању је једна од првих (иако прелиминарна) студија изведених у Србији која на критички начин анализира одлике акутног хепатитиса Ц и његово лечење. Сматрамо да су добијени налази важан подстрек даљем и потпунијем проучавању *HCV* инфекције.

ЗАКЉУЧАК

Акутни хепатитис Ц је значајан медицински проблем с високим процентом преласка у хронични облик. Најзначајнији пут преноса *HCV* је интравенска злоупотреба наркотика. Трансфузија крви и крвних деривата и даље постоји као редак, али могућ узрок инфекције.

Код хоспитализованих болесника акутни хепатитис Ц најчешће протиче као благ и умерено тежак облик болести, док се асимптоматски облици бележе код мање од половине болесника. Примена интерферона је делотворна у излечењу, што спречава развој хроничне болести. Лечење је успешније уколико се примени током првих седам недеља инфекције. Значајан прогностички фактор преласка у хронични облик јесте и начин преноса вируса, који је чешћи уколико је

непознат. Ради добијања коначног одговора на многе дилеме у вези с акутним хепатитисом Ц, потребне су проспективне студије које би обухватиле већи број испитаника који би били надгледани довољно дуго, с одређеним полиморфизмом *IL28B* и у којима ће се у дефинисаним интервалима одређивати виремија. Надамо се да ће ово прелиминарно истраживање дати подстрека даљем ангажовању хепатолога на овом важном клиничком ентитету.

ЛИТЕРАТУРА

- Wasley A, Grytdal S, Gallagher K; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis – United States, 2006. *MMWR Suveill Summ*. 2008; 57(2):1-24.
- Obrenović J, Lončarević G, Dimitrijević D, Grgić B, Ilić-Vlatković V, Simić D, et al. Centar za prevenciju i kontrolu bolesti. Izveštaj o zaraznim bolestima u 2011. godini na teritoriji Republike Srbije. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milovan Jovanović Batut“; 2012. p.51-54.
- Castello G, Scala S, Palmieri G, Curley SA, Izzo F. HCV-related hepatocellular carcinoma: from chronic inflammation to cancer. *Clin Immunol*. 2010; 134(3):237-50.
- Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet*. 2008; 372(9635):321-32.
- Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Case definitions for acute hepatitis C virus infection: a systematic review. *J Hepatol*. 2012; 57(6):1349-60.
- Thomas D, Seeff L. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2005; 9(3):383-98.
- Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*. 2003; 37(1):60-4.
- Grebely J, Matthews G, Dore G. Treatment of acute HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8(5):265-74.
- Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(6):497-506.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011; 55(2):246-64.
- Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003; 125(1):80-8.
- Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis – United States, 2007. *MMWR Suveill Summ*. 2009; 58(3):1-27.
- Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol*. 2008; 49(4):625-33.
- Spada E, Mele A, Ciccozzi M, Tosti ME, Bianco E, Szklo A, et al. Changing epidemiology of parenterally transmitted viral hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Dig Liver Dis*. 2001; 33(9):778-84.
- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(2):107-15.
- Knežević T, editor. Evropsko istraživanje o upotrebi alkohola i drugih droga među mladima u Srbiji 2008. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović-Batut“; 2009.
- Knežević T, editor. Statistički zdravstveni godišnjak Republike Srbije 2009. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović-Batut“; 2009.
- Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, Andrews WW, Phelps B, Dockter J, et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2005; 42(1):86-92.
- Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2004; 39(5): 1213-9.
- Kamal SM, Ismail A, Graham CS, He Q, Rasenack JW, Peters T, et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology*. 2004; 39(6):1721-31.
- Lomba R, Rivera M, McBurney R, Park Y, Haynes-Williams V, Rehermann B, et al. The natural history of acute hepatitis C: Clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(5):559-65.
- Spaan M, Janssen HL, Boonstra A. Immunology of hepatitis C virus infections. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26(4):391-400.
- Kamal SM, Rasenack JW, Bianchi L, Al Tawil A, El Sayed Khalifa K, Peter T, et al. Acute hepatitis C without and with schistosomiasis: correlation with hepatitis C-specific CD4(+) T-cell and cytokine response. *Gastroenterology*. 2001; 121(3):646-56.
- Pérez-Álvarez R, García-Samaniego J, Solá R, Pérez-López R, Bárcena R, Planas R, et al. Acute hepatitis C in Spain: a retrospective study of 131 cases. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012; 104(1):21-8.
- Kamal S. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(5):1283-97.
- Jaekel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*. 2001; 345(20):1452-7.
- Dore GJ, Hellard M, Matthews G, Grebely J, Haber PS, Petoumenos K, et al. Effective treatment of injecting drug users with recently acquired Hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010; 38(1):123-35.
- Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2006; 130(3):632-8.
- Deuffic-Burban S, Castel H, Wiegand J, Manns MP, Wedemeyer H, Mathurin P, et al. Immediate vs. delayed treatment in patients with acute hepatitis C based on IL28B polymorphism: a model-based analysis. *J Hepatol*. 2012; 57(2):260-6.
- Wang CC, Krantz E, Klarquist J, Krows M, McBride L, Scott EP, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis*. 2007; 196(10):1474-82.

Characteristics of Acute Hepatitis C

Nikola Mitrović¹, Nataša Popović¹, Dragan Delić^{1,2}, Neda Stojković Švirtlih^{1,2}

¹Clinic for Infectious and Tropical Disease, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Acute hepatitis C most frequently develops after parenteral infection of hepatitis C virus. The disease often develops into chronic infection, although it can resolve spontaneously. Interferon alpha (INF- α) is used in therapy, but still without precise treatment recommendations.

Objective The aim was to present characteristics of patients with acute hepatitis C and to assess effectiveness of using recombinant INF- α in therapy.

Methods Total of 55 patients with acute hepatitis C, hospitalized at the Clinic for Infectious Diseases in Belgrade from January 2005 to December 2012 were enrolled in this study. Forty-one patients were under follow-up over six months for evaluation of the development of the disease into a chronic infection and effectiveness of treatment with INF- α .

Results Eighty percent of patients were male of average age 29.6 ± 8.6 years; in 61.8% patients intravenous drug abuse was determined as risk factor. Thirty patients (54.1%) had no symptoms and 38.2% were icteric. Acute hepatitis C spontaneously resolved in 33.3% patients, while in the treated group 79.6% of patients completely recovered ($p=0.006$). Treatment success was 92.9% in the group of patients who started with treatment before the 45th day of disease, while in the patients who started treatment later the success rated 58.3% ($p=0.037$).

Conclusion Acute hepatitis C is most common in young male adults infected via injection drug abuse. The use of INF- α is effective in the treatment of the disease, and success of the treatment is more probable if treatment is started before the 45th day.

Keywords: acute hepatitis C; prognostic factors; therapy; interferon alpha

Примљен • Received: 03/09/2013

Ревизија • Revision: 20/11/2013

Прихваћен • Accepted: 20/01/2014