

# B-HEPATIIT

## Varitseva patogeneesi olemus

CAROL CERVANTES, DPC Technical Manager, Infectious Diseases

Esimesed teated kollatõve kohta ulatuvad tagasi Hippokratese aegadesse.<sup>1</sup>

Kuid alles 1963-ndal aastal, pärast B-hepatiidi pinnaantigeeni avastamist Blumbergi poolt, seostati haiguse tekkega viiruspatogeen.<sup>1,2</sup>

Tänapäeval peetakse B-hepatiiti ning tema omadust progresseeruda akuutsest protsessist krooniliseks, globaalseks terviseprobleemiks.

### Diagnoosimine

B-viirushepatiidi (HBV-infektsiooni) diagnoosimine põhineb kliinilistel tunnusel ning seroloogiliste markerite kindlakstegemisel (vt joonis 1 ja 2). Esimene marker, mis ilmub peale HBV-ga kokkupuudet, on pinnaantigeen (HbsAg).

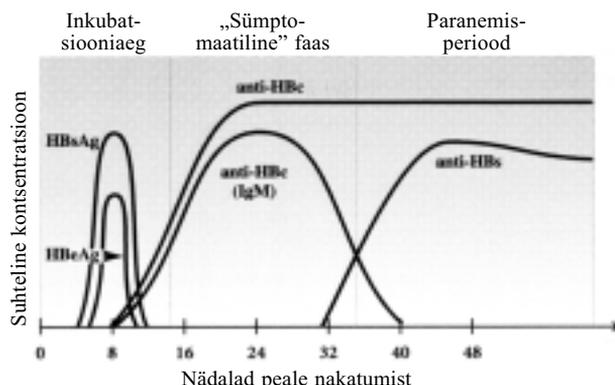
HBsAg olemasolu viitab aktiivsele nakkusele ja on leitav nii ägeda nakkusega patsientidel kui ka kroonilise nakkuse kandjatel.<sup>3,5,6</sup>

Ägeda nakkusega patsientidel esineb HbsAg kiire tõus ning langus 1–4 kuu jooksul pärast nakatumist, tavaliselt kliiniliste haiguste ilmingute ajal. 1-2 nädalat peale HBsAg ilmumist veres on määratav ka HBeAg, mis jääb lühemaks ajaks vere-seerumis määratavaks ja on ka väiksemas kontsentratsioonis leitav kui HBsAg.

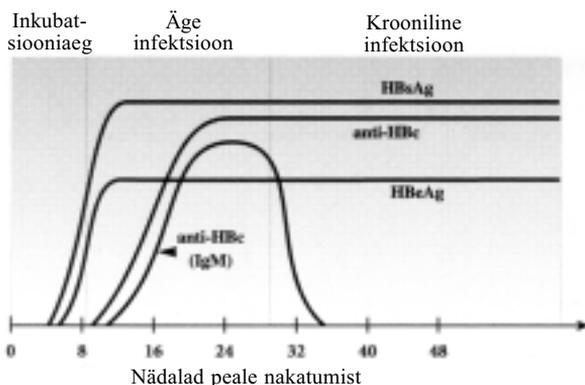
Tuumaanntigeeni (HBc) antikeha on leitav haiguse kliinilise kulu ajal (kui esineb HBsAg kõrgeim kontsentratsioon) ja jääb kõrgenenuks kogu paranemisperioodi jooksul. Kui Anti-HBc on esimest korda mõõdetav (kogu anti-HBc), on samuti tõusnud ka tuumaantigeeni IgM-antikehad (anti-HBc IgM).<sup>6</sup>

Taastumist ja immuunsust näitavad pinnaantigeeni ja kogu HBc vastu tekkinud antikehad koos negatiivse tulemusega anti-HBc IgM-le. Kroonilise nakkuse kandja korral on kõik seroloogilised markerid, välja arvatud anti-HBc IgM, tõusnud tavaliselt aastateks.

Joonis 1. Ägeda hepatiit B tüüpiline seroloogiline profiil



Joonis 2. Kroonilise hepatiit B viiruse kandja tüüpiline seroloogiline profiil





**IMMULITE® 2000**



**IMMULITE®**

**Automatiseeritud immuunanalüsaatoritega IMMULITE® 2000 ja IMMULITE® on võimalik määrata järgmisi B-hepatiidi markereid**

<b>HBsAg</b>	<b>hepatiit B pinnaantigeen</b>
<b>Anti-HBc</b>	<b>kõik B-hepatiidi tuumaantigeeni antikehad</b>
<b>Anti-HBs</b>	<b>kõik B-hepatiidi pinnaantigeeni antikehad</b>
<b>Anti-HBc IgM</b>	<b>B-hepatiidi tuumaantigeeni IgM-antikehad</b>



**Viited:**

1. Rubin ML. Viral hepatitis. Part 1: The discovery, diagnostic tests, and new viruses. *Lab Med* 1995;26:650-9
2. Zuckerman AJ, et al. Principles and practice of clinical virology. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1997: 153-77
3. Fuller EAC. Diagnosis of hepatitis B infection. In: Young JL, McMillan A, editors. Immunological diagnosis of sexually transmitted diseases. New York: Marcel Dekker, 1988: 433-44
4. Hallanger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D viruses. In: Leonetti EH, et al., editors. Manual of clinical microbiology, 6th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1995: 1833-49
5. Lazzarin SA, Guss ID. Hepadnaviridae: hepatitis B virus and the delta virus. In: Balows A, et al., editors. Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practices. New York: Springer Verlag, 1988: 750-96
6. Nowicki MJ, Balistreri WF. Hepatitis A to E: building up the alphabet. *Contemp Pediatrics* 1992: 118-28.

**STATISTIKAT**

„Ühendriikides nakatub hepatiiti umbes 5 protsenti neist, kellele verd üle kantakse, s t 175 000 inimest aastas.

Ligikaudu pooled neist jäävad kroonilisteks nakkusekandjateks ning vähemalt igal viiendal tekib maksatsirroos või -vähk.

Umbes 4000 neist arvatakse surevat.”

*U.S. News & World Report, 1. mai 1989*

“C-hepatiit on potentsiaalselt ruineeriv maksahaigus. [...] Selle viirusega võib olla vere kaudu nakatatud kuni 60 000 kanadalast, mis tähendab seda, et umbes 12 000 inimest võib surra verega saadud hepatiiti.”

*Toronto. Globe and Mail, 31. jaanuar 1998.*

Venemaal esineb hepatiiti 10 korda rohkem kui Euroopas. Arvatakse, et 75 % hemofiiliahaigetest, kellele on elulistel näidustustel tehtud vereplasma ülekanne, on nakatunud hepatiiti. Tegelikult on kõik 100% – ka need, kes näiliselt ei ole nakatunud, tõenäoliselt siiski nakkuse saanud...

Igal aastal sureb maailmas hepatiidi tagajärjel 10 miljonit inimest. See võrdub ühe maailmasõjaga igal aastal! Kuid et see kõik ei sünni ühel päeval, siis massiteabevahendid sellest ei räägi.”

*Hematoloog, akadeemik Andrei Vorobjov. “Moskovski Komsomolets” nr 26. 27. juuli 1995.*

“G-hepatiit on hiljuti kirjeldatud RNA-virushaigus; seda on juba verega üle kantud, kuid pole teada, kui suur on praegu risk sellesse nakatuda.”

*Dr Paul Gully, 14. mai 1998,*

*Vt ka lk 607*

# KROONILISE C-HEPATIIDI diagnoosimis- ja ravisoovitused

**RIINA SALUPERE,**  
Tartu Ülikooli Sisekliinik

Kroonilise C-hepatiidi diagnoosimis- ning ravisoovitused põhinevad Euroopa Maksauuringute Assotsiatsiooni konsensuskonverentsi (European Association for the Study of the Liver, 26.- 28.02.1999) seisukohtadel ning on nii diagnoosimise kui ravi osas rakendatavad ka Eestis. Näiteks on viimastel aastatel Eestis kasutusele võetud C-viiruse RNA nii kvalitatiivne kui kvantitatiivne määramine, määratakse C-viiruse genotüüpi. Ravisoovitustes toodud ravimid on samuti kättesaadavad.

Arenenud maades moodustab C-hepatiit 20% ägedast hepatiidist ja 70% kroonilisest hepatiidist. 60% hepatotsellulaarsest vähist võib olla seotud C-viirusega. Haigestumus C-hepatiiti siiski langeb verekomponentide kontrolli ja meditsiiniliste ohutusnõuete kasutamise tõttu.

C-hepatiidil on aeglaselt progresseeruv kulg. 15% haigeist tervistub ägedast C-hepatiidist ja 25% kroonilise C-hepatiidi haigeil on püsivalt normis transaminaasid (AST, ALT), seega ligi 40% on haiguse suhteliselt healoomuline kulg. Maksatsirroosi arengut soodustab vanus haigestumisel (vanematel inimestel kiirem progresseerumine), samaaegne alkoholi kasutamine, samaaegne B-hepatiit. Hepatotsellulaarne vähk tekib väljakujunenud tsirroosi foonil. Kroonilise C-hepatiidi diagnoosimisel soovitatakse lähtuda järgmistest kriteeriumidest: anti-HCV positiivsus ning HCV-RNA olemasolu veres; ALT (AST) aktiivsuse tõus enam kui 6 kuud (ALT<sup>3</sup> 1,5 korda üle normi); püsivale, kroonilisele maksakahjustusele vastav histoloogiline leid.

Diagnostilistest testidest võib kasutada



järgmisi meetodeid. Skriiningu jaoks anti-HCV määramiseks peetakse parimaks ELISA testi ning edasi anti-HCV positiivsuse puhul kvalitatiivset HCV-RNA testi. Anti-HCV negatiivsetel kroonilise hepatiidi haigeil soovitatakse siiski ka kvalitatiivset HCV-RNA testi. Genotüübi ja HCV-RNA kvantitatiivne määramine on soovitatav ainult juhul, kui plaanitakse kroonilise C-hepatiidi ravi.

C-hepatiidi üldist skriiningut ei soovitata, kuid see on vajalik riskigruppides. Riskigrupi kuuluvad näiteks patsiendid, kes on saanud verekomponentide ülekandeid enne 1991. aastat, hemofiiliahaiged, C-hepatiidi haige ema lapsed, narkomaanid, organdonorid ja hemodialüüsi haiged.

Kroonilise C-hepatiidi ravi on tänapäeval vajalik ja võimalik teatud haigeil. Ravi alustamisel arvestatakse histoloogilisi muutusi maksas, seega on eelnev maksabiopsia vajalik. Samuti tuleb arvestada patsiendi vanust, kuid kindlaid vanusepiire küll ei rõhutata. Kliiniliste sümpt-

tomite arvestamine pole oluline, sest kroonilise C-hepatiidi puhul pole sümptomite ja histoloogiliste muutuste vahel olulist seost. Ravi otsustus sõltub viiremia tase-mest. Ravida soovitatakse ainult neid, kel HCV-RNA on määratav. Kõrge viiremia ( $> 2 \times 10^6$  copies/ml) puhul pole ravitulemus nii hea, kuid kõrge viiremia ei välista ravi. Ravi otsustus peaks sõltuma viiruse genotüübist, genotüüp 1 ei välista ravi, kuigi ravitulemus pole nii hea. Ravi lastel pole väheste ravimuringute tõttu veenvalt tõestatud, kuigi ravinäidustused lastel on sarnased täiskasvanuile ning ka kasutatavad ravimid on samad. HIV positiivsete patsientide ravimisel peab arvestama, et hepatiidi kulgu on neil haigeil kiirem. Kompenseeritud tsirroosiga patsiente võib ravida, kuigi hepatotsellulaarse vähi arengu vältimine raviga pole tõestatud. Normis ALT ja AST puhul soovitatakse ravi mitte alustada, vaid patsienti jälgida iga 4 kuu järgi. Ekstrahepaatiliste nähtude puhul (krüoglobulineemia, glomerulonefriit, vaskuliit) on näidustatud ravi interferoon alfaga või interferoon alfa koos ribaviriiniga. Ägeda C-hepatiidi puhul on ravi diskuteeritav. Kroonilise C-hepatiidi ravi pole otstarbekas alkoholi kasutajail, veenisiseselt ravimite kasutajail ja dekompenseeritud tsirroosiga haigeil.

Kroonilise C-hepatiidi optimaalne ravi on interferoon alfa ja ribaviriini kombinatsioon. Ravi kestus sõltub viiremiasst ja genotüübist, näiteks genotüüp 2 ja 3 puhul on ravi kestus 6 kuud. Genotüüp 1 puhul on ravikestus 6 kuud, kui viiremia on madal ( $< 2 \times 10^6$  copies/ml), ja 12 kuud, kui viiremia on kõrge. Kui ribaviriini on vastunäidustatud, siis kasutatakse interferoon alfa monoterapiat. Ravi võib lõpetada, kui 3 kuu järel HCV-RNA on positiivne. Ei ole tõestust, et interferoon alfa annuse tõstmine või igapäevane annustamine ravi tulemust parandaks. Ravi alustamisel peab arvestama nii interferoon alfa kui ribaviriini vastunäidustusi. Interferoon alfa monoterapiat järgse ägenemise puhul soovitatakse interferoon alfa kombinatsiooni ribaviriiniga, kuid ka sel juhul lõpetatakse ravi, kui 3 kuu järgselt HCV-RNA on positiivne.

Kroonilise C-hepatiidi haige jälgimisel peab arvestama, et labori analüüsid pole

väga head maksahaiguse progressiooni hindamiseks. Siiski soovitatakse AST, ALT, alkaalse fosfataasi ja gammaglutamültransferaasi määramist iga 6 kuu järel. C-viirusest põhjustatud tsirroosi puhul soovitatakse hepatotsellulaarse vähi skriiningut, seega on otstarbekas näiteks sonograafia ja alfafotoproteiini määramine. Interferoon alfa ja ribaviriini ravi ajal soovitatakse iganädalast vereanalüüsi (erütrotsüüdid, leukotsüüdid, trombotsüüdid) esimese nelja ravinädala jooksul. Interferoon alfa monoterapiat puhul määratakse HCV-RNA ning juhul, kui see on positiivne, ravi lõpetatakse.

Lahendamata küsimused on tänapäeval seotud eekätt sellega, et ravi ja ravi monitooring on kallis. Probleemiks on ka raskused vaktsiini valmistamisel, sest HCV infektsioon esineb ainult inimesel ja šimpansil, HCV replikatsioon *in vitro* on halb ning viiruse valgud on väga muteeruvad, mistõttu antikehad annavad lühiaegse immuunsuse.

Tulevikku jäävad veel mitmed praegu lahendamata küsimused. Näiteks HCV määramise standardiseerimine ja hepatotsellulaarse vähi skriining. Kroonilise C-hepatiidi loomulikus kulus ei ole veel selge, milline on normis AST ja ALT haigete pikaaegne kulgu. Plaanitakse *in vitro* mudelite loomist HCV replikatsiooni ja uute ravimite efektiivsuse hindamiseks. Ravi osas on vaja selgitada raviefekti hindamist teatud gruppides, nagu äge hepatiit, normis AST ja ALT, ekstrahepaatilised ilmingud, kompenseeritud tsirroos, samaaegne HBV ja HIV ja säilitusravi tulemuslikkust ravile mitteallujail.

## Kasutatud kirjandus

1. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C – Consensus Statement. *Journal of Hepatology* 1999, 30: 956 – 961
2. An International Working Party: terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection and nodular lesions of the liver. *Am J Gastroenterology* 177-181, 8, 89, 1994