



Oštećenje jetre izazvano udruženim dejstvom hepatitis C virusne infekcije i etil-alkohola

Liver damage caused by Hepatitis C viral infection and ethyl alcohol consumption

Velimir Kostić, Maja Jovanović, Ljiljana Konstantinović,
Emina Kostić, Vesna Mihailović

Klinički centar, Klinika za zarazne bolesti, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Hepatitis C virusna (HCV) infekcija je kompleksna bolest, koja najčešće ima hroničan tok (80–85%). Cilj našeg ispitivanja bio je otkrivanje stepena oštećenja jetre kod ispitivanih bolesnika sa HCV udružene sa zloupotrebom etil-alkohola. **Metode.** Ispitivanjem je obuhvaćeno 15 bolesnika kod kojih je hronična HCV infekcija bila udružena sa zloupotrebom etil-alkohola. Dijagnoza HCV infekcije dokazivana je ELISA testom i PCR (*polymerase chain reaction*) metodom. **Rezultati.** Ispitivanja su pokazivala udruženo oštećenje jetre HCV infekcijom i etil-alkoholom, što je potvrđeno prisustvom biohemijskih promena, kao i patohistološkom obradom bolesnika (biopsijom jetre i obdukcijom umrlih). Patohistološke promene su išle do nivoa ciroze i karcinoma jetre (dva bolesnika). Statističkom obradom dobijenih rezultata zapažamo postojanje statistički značajne razlike među podgrupama nivoa 0,001 za vrednosti γ -GT (glutamilttransferase), Tr (trombociti) i PTV (protrombinsko vreme). Osnovni terapijski postupak se svodio na nastojanje da ovu kategoriju bolesnika uvedemo u alkoholnu apstinenciju, mada je kod manjeg broja obolelih primenjena antivirusna terapija. **Zaključak.** Ispitivanjem 15 bolesnika možemo zaključiti da je prolongirana zloupotreba etil-alkohola na terenu prisutne HCV infekcije u korelaciji sa stepenom progresije bolesti jetre.

Ključne reči:

hepatitis C; alkoholizam; lečenje lekovima; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. Hepatitis C virus infection (HCV) is a complex disease, most commonly chronic (80–85%). The aim of this research was to determinate the level of the liver damage in the patients caused by HCV in conjunction with consuming ethyl alcohol. **Methods.** The research included 15 patients with chronic HCV infection supported by the misuse of ethyl alcohol, as well. The diagnosis of C infection hepatitis was proved using the ELISA test and PCR method. **Results.** The results of the study showed the liver damage by both HCV infection and ethyl alcohol, which was verified by the presence of biochemical changes and patohistological processing of the patients (liver biopsy and prosection). Patohistological changes were at the level of liver cirrhosis and carcinoma (2 patients). There was a significant difference between the two subgroups ($p < 0.001$) regarding the examined values γ -GT, PLT and PTV. The basic therapeutic procedure was to introduce this category of patients into alcohol abstinence, and, in a few patients, to apply the antiviral therapy, as well. **Conclusion.** Based on the number of the examined patients ($n = 15$), we could conclude that a prolonged ethyl alcohol misuse with the presence of HCV infection was in a correlation with the liver disease progression.

Key words:

hepatitis C; alcoholism; drug therapy; treatment outcome.

Uvod

Hepatitis C virusna (HCV) infekcija predstavlja kompleksnu bolest i veoma značajan zdravstveni problem u svetu¹. Rezultati ispitivanja pokazuju da čak 80–85% infekcija virusom hepatitisa C prelazi u hroničnu bolest. Hronični hepatitis C predstavlja patološko stanje koje se karakteriše perzi-

stiranjem nivoa HCV-RNA kao markera aktivne replikacije virusa duže od šest meseci².

Najčešći uzrok evolucije bolesti jetre do progresivne fibroze, ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma je HCV infekcija. Infekcija je izazvana RNA virusom, klasifikovanim kao *flaviviridae*, najčešćim etiološkim agensom parenteralne transmisije hepatitisa³.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da je približno 20% obolelih od hronične HCV infekcije razvija ciroza jetre u vremenskom intervalu od dvadeset godina, a kod određenog broja ovih bolesnika i hepatocelularni karcinom⁴.

Progresiju hepatitis C infekcije do nivoa ciroze jetre potpomažu različiti faktori. Saopštenja skorijeg datuma pokazuju da genotip virusa ima značaj pri primeni interferonske terapije, ali nije jedini faktor koji utiče na progresiju bolesti⁵. Poznata je činjenica da koinfekcija HCV i HBV dovodi do agresivnijeg razvoja bolesti jetre, uslovljavajući povećanu učestalost hepatičke fibroze⁶.

Pored HCV i HBV infekcije brzom progresiji bolesti dopinasi i HIV infekcija, koja se često sreće kod obolelih od hronične HCV infekcije, čak kod 20% obolelih⁵.

Sa druge strane, studije pokazuju da je upotreba etil-alkohola tokom infekcije virusom hepatitisa C važan kofaktor u progresiji fibroze⁷. Uzimanje više od 30–80 grama etil-alkohola svakodnevno na terenu HCV infekcije utiče na brži razvoj ciroze jetre^{8,9} kao i na stadijum fibroze¹⁰ sa mogućnošću razvoja hepatocelularnog karcinoma¹¹. Umereno uzimanje alkohola kod obolelih od HCV infekcije neznatno utiče na evoluciju fibroze jetre¹². Etil-alkohol svojim delovanjem može izazvati direktno metaboličko, oštećenje hepatocita, uslovljavajući poremećaj metabolizma aminokiselina, proteina, masti i ugljenih hidrata. Razorno dejstvo alkohola je svakako izraženije kada je udruženo sa nekom hepatotropnom noksom¹².

Kliničko prospektivna studija kod bolesnika koji su pored infekcije hepatitis C virusom zloupotrebljavali etil-alkohol imala je za cilj istraživanja praćenje toka i ishod bolesti. Studijom je praćen način nastanka infekcije, količina korišćenog etil-alkohola, terapijski pristup, biohemijski i patohistološki pokazatelje evolucije oštećenja jetre.

Metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 15 bolesnika i to tri ženskog i 12 bolesnika muškog pola. Uzrast obolelih se kretao od 30 do 64 godine, bili su različite profesionalne orijentacije i svi su imali znake hroničnog oštećenja jetre (dugotrajno održavanje povišenih koncentracija serumskih enzima alanin-aminotransferaze (ALT), laktat-dehidrogenaze (LDH), hepatomegaliju, tup bol pod desnim rebranim lukom, malakalost, meteorizam i dr).

Tokom lečenja obolelih enzimoimunoesej-metodom (ELISA) i lančanom reakcijom polimerizacije (PCR) doka-

zано je prisustvo HCV infekcije. Istovremenom anamnestičkom obradom kao i na osnovu heteroanamnestičkih podataka došlo se do saznanja o gotovo svakodnevnom konzumiranju etil-alkohola do nivoa opijenosti. Dalja anamnestička obrada je pokazala da je 11 bolesnika zloupotrebljavalo žestoka alkoholna pića, a preostala četiri nisu birala vrstu pića. Dobijeni podaci su ukazivali da je alkoholisan staž kod bolesnika bio duži od šest godina. Svi ispitanici su podeljeni u dve podgrupe. Prvu podgrupu činilo je 10 bolesnika sa kompenzovanom formom bolesti jetre, a drugu pet obolelih sa dekompenzovanom cirozom jetre, što je potvrđeno i patohistološkim nalazom. Oboleli su lečeni i ispitivani u periodu od 2000. do 2005. godine. Dijagnoza je postavljena na osnovu kliničkih i laboratorijskih ispitivanja, ultrasonografije gornjeg abdomena, scintigrafije i kompjuterizovane tomografije jetre. Bolesnici su tokom ispitivanja metodom ELISA testirani na prisustvo HBsAg i HIV antitela, čime je isključeno prisustvo koinfekcije ovim virusima koji u značajnoj meri mogu da utiču na konačan ishod HCV infekcije. U fazi ispitivanja bolesti sa kompenzovanom funkcijom (zadovoljavajući nivo faktora koagulacije korektan broj trombocita), kod obolelih je urađena i biopsija jetre. Uzimanje materijala jetre realizovana je takozvanom „slepom“ biopsijom, sistemom za jednokratnu upotrebu (Hepafiks komplet). Dobijeni materijal je patohistološki pregledan. Nakon smrtnog ishoda neki od umrlih bolesnika su obdukovani.

Rezultati

Svi bolesnici koji su bili uključeni u studiju imali su HCV infekciju, što je i dokazano ELISA i PCR testom kod pet bolesnika, a broj RNK HCV se kretao od 240–728 000.

Tokom petogodišnjeg praćenja smrtni ishod je utvrđen kod pet bolesnika sa teškim oblikom insuficijencije hepatocita, rezistentnim ascito i hemoragijskim sindromom. Ostalih 10 bolesnika, uz primenu korektnog dijetskog i medikamentnog režima, uvedeno je u stanje relativne stabilnosti funkcije jetre uz apstinenciju od alkohola. Biohemijskim ispitivanjem funkcije jetre uočene su povećanje koncentracije serumskih enzima – alanin-aminotransferaze (ALT), laktat-dehidrogenaze (LDH), patološke vrednosti glutamil transpeptidaze (γ -GT), pad broja trombocita (Tr) i poremećaj statusa koagulacije (protrombinsko vreme – PTV). Na osnovu statističkih proračuna uočen je visok stepen statističke signifikantnosti kod vrednosti za gama GT, PTV i Tr, nivoa $p = 0,001$ (tabela 1). Nastanak HCV infekcije kod ispitivanih

Tabela 1

Biohemijski pokazatelji hepatitis C virusne infekcije kod bolesnika (n = 15)
(u tabeli su date srednje vrednosti biohemijskih analiza)

	Kompenzovana	Dekompenzovana	Statistika	Referentne vrednosti
ALT*	98,0±17,8	68,4±11,8	$t = 3,43; p < 0,01$	do 40
γ -GT [†]	76,6±16,1	126,0±13,8	$t = 5,73; p < 0,001$	6,0–28,0
LDH [‡]	572,0±134,3	512,0±67,4	$t = 0,93; p > 0,05$ n.s.	230,0–460,0
AP [§]	290,1±76,6	312,0±30,6	$t = 0,61; p > 0,05$ n.s.	80,0–280,0
Tr	148,0±16,5	62,0±3,8	$t = 11,31; p < 0,001$	150–320
PTV [¶]	72,0±8,7	28,4±6,2	$t = 43,60; p < 0,001$	70–120

* ALT – alanin-aminotransferaza; [†] γ -GT – gama glutamin transferaza; [‡] LDH – laktat-dehidrogenaza; [§] AP – alkalna fosfataza; ^{||} Tr – trombociti; [¶] PTV – protrombinsko vreme

bolesnika bio je različit: intravenska narkomanija, transfuzija krvi i drugi nepoznati načini. Hepatocelularni karcinom (HCC) je dokazan kod dva bolesnika (tabela 2).

nat način infekcije. Dijagnoza kod svih bolesnika je postavljena ELISA metodom, dok je kod pet bolesnika pored standardne potvrde bolesti rađena i PCR metoda, pri čemu je rađena

Tabela 2
Patohistološki nalaz ispitivanih bolesnika sa hepatitis C infekcijom

		Kompenzovani	Dekompenzovani
Patohistološka obrada	DA	10	2
	NE	0	3
Hepatocelularni karcinom		0	2
HHC* + ciroza		2	0
HHC* + alkoholni hepatitis		8	0

*HHC – hepatocelularni karcinom

Ispitivana grupa bolesnika je tokom lečenja bila podvrgnuta higijensko-dijetetskom režimu, supstituciji i drugim medikamentnim postupcima. Manji broj bolesnika je lečen antivirusnom terapijom (tabela 3), mada je najvažniji deo terapije bila apstinencija od alkohola.

Tabela 3

Terapijski pristup kod bolesnika sa hepatitis C infekcijom (n = 15)

Bolesnici	n = 15
Dijetetski režim	n = 15
Totalna apstinencija	n = 9
Vitaminska terapija	n = 14
„Hepatoprotektivi“	n = 14
Interferon + ribavirin	n = 1
Interferon	n = 2
Abdominocenteza	n = 4
Supstitucionna terapija	n = 5

Diskusija

Alkohol u sklopu postojeće HCV infekcije svoj uticaj na progresiju fibroze jetre ispoljava u zavisnosti od unete količine⁸. Smatra se da količina alkohola u dozi od 30–80 grama svakodnevno progresivno ubrzava fibrozu, što je zapaženo i kod naših bolesnika. Treba istaći da su neki bolesnici, neznajući da imaju hepatitis C virusnu infekciju, unosili značajne količine alkohola. Nakon saznanja o prirodi bolesti 10 bolesnika je uz savet lekara pristupilo apstinenciji (što svakako treba prihvatiti sa izvesnom dozom rezerve), dok je preostalih pet bolesnika nastavilo i dalje unos žestokih alkoholnih pića. Infekcija je kod devet bolesnika nastala najčešće drugim, nepoznatim načinom. Infekcija virusom hepatitisa C može nastati različitim putevima. U poslednje vreme intravenska narkomanija zauzima centralno mesto. Do infekcije može doći i horizontalnom transmisijom¹³. Upravo ovakav način nastajanja infekcije (horizontalni) često se stavlja u grupu označenu kao drugi, nepoz-

navna i kvantitativna potvrda bolesti u sklopu započete ili planirane antivirusne terapije. Kvantitativnom metodom zapažena je raznolikost broja kopija RNA HCV, a istovremeno nije rađena genotipizacija. Biopsija jetre je urađena samo kod bolesnika koji su imali stabilan koagulacioni status, a uzeti materijal je patohistološki pregledan. Analizom ove grupe bolesnika zapaženo je da je pored hroničnog oštećenja jetre izazvanog virusom hepatitisa C prisutna i toksična komponenta bolesti, koja se objašnjava unosom etil-alkohola. Statističkom obradom dobijenih podataka zapaženo je postojanje statistički značajne razlike među podgrupama nivoa $p = 0,001$ za vrednosti PTV, PTL i gama GT. Stabilan virusološki odgovor (SVR), nije registrovan kod bolesnika koji su pored standardne terapije dobijali mono ili kombinovanu antivirusnu terapiju. Aktivnost enzima citolize hepatocita (ALT) nije bila značajno povećana, što se može objasniti nastalom promenom u strukturi jetre. Ovakav nalaz je u saglasnosti i sa zapažanjima drugih autora^{8, 9, 11}. Step en oštećenja jetre je različito ispoljen, počev od alkoholnog hepatitisa preko ciroze jetre do karcinoma jetre^{9, 11}. Hepatocelularni karcinom, kao najteža komplikacija udruženog dejstva etil-alkohola i HCV infekcije, dokazan je obdukcijom kod dva bolesnika sa smrtnim ishodom. Savremena terapija pegilovanim interferonom u kombinaciji sa ribavirinom nudi svetliju perspektivu kod ove kategorije bolesnika uz obavezu apstinenciju od alkohola¹⁴.

Zaključak

Dobijeni rezultati su bazirani na malom broju ispitanika, što ne dozvoljava donošenje nekih ozbiljnih zaključaka, mada ne treba zanemariti sledeća zapažanja: ispitivani bolesnici sa HCV infekcijom konzumirali su alkohol u većim količinama, nastanak infekcije je bio raznovrstan, dijetetski režim se prvenstveno odnosio na alkoholnu apstinenciju, terapijski pristup kod ispitivanih bolesnika je bio kompleksan, na obdukcijom materijalu potvrđen je hepatocelularni karcinom.

L I T E R A T U R A

1. *McKiernan S, Kelleher D.* Immunogenetics of hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 2000; 7 Suppl 1: 13–4.
2. *Inoue G, Horiike N, Michitaka K, Onji M.* Hepatitis C virus clearance is prominent in women in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(9): 1054–8.
3. *Rosen HR, Gretch DR.* Hepatitis C virus: current understanding and prospects for future therapies. *Mol Med Today* 1999; 5(9): 393–9.
4. *Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, et al.* Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B

- hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12(4 Pt 1): 671–5.
5. *Dieterich DT, Puron JM, Rajapaksa R.* Activity of combination therapy with interferon alfa-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients co-infected with HIV. *Semin Liver Dis* 1999; 19 Suppl 1: 87–94.
 6. *Cropley I, Main J.* Hepatitis C virus infection: co-infection with HIV and HBV. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14(2): 265–75.
 7. *Serfaty L, Chazouilleres O, Pujol-Robert A, Morand-Joubert L, Dubois C, Chretien Y,* et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. *Hepatology* 1997; 26(3): 776–9.
 8. *Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ.* Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28(3): 805–9.
 9. *Westin J, Lagging LM, Spak F, Aires N, Svensson E, Lindh M,* et al. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2002; 9(3): 235–41.
 10. *Khan MH, Thomas L, Byth K, Kench J, Weltman M, George J,* et al. How much does alcohol contribute to the variability of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C? *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13(4): 419–26.
 11. *Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M,* et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. *Brescia HCC Study. Hepatology* 1997; 26(3): 579–84.
 12. *Sachithanandan S, Kay E, Leader M, Fielding JF.* The effect of light drinking on HCV liver disease: the jury is still out. *Bio-med Pharmacother* 1997; 51(6–7): 295–7.
 13. *Thomas DL.* Hepatitis C epidemiology: injecting new tools in the field. *Hepatology* 2000; 31(3): 790–1.
 14. *Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salji M,* et al. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Hepatology* 2000; 32(3): 647–53.

Rad je primljen 27. XII 2005.