

KOMPARACIJA KLINIČKIH, BIOHEMIJSKIH I MORFOLOŠKIH PARAMETARA KOD PACIJENATA SA HRONIČNIM HEPATITISOM B

AUTORI

Vanja P. Ničković¹, Andrijana Odalović², Jelena Arintonović², Boban Stolić²

¹ Kliničko-bolnički centar Gračanica, Laplje selo, Srbija

² Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Uvod. Hepatitis B virus je primarno hepatotropni virus, koji je kod 5-10% bolesnika izazivač hroničnog hepatitisa B. Hronična hepatitis B infekcija je dinamičan proces, koji može da ima pet faza: imunotolerantnu, imunoaktivnu, fazu latence, reaktivnu i HBsAg negativnu fazu. Cilj rada. Ispitivanje veze kliničkih i biohemijskih parametara pacijenata sa morfološkim stanjem jetre. Metode rada. Istraživanje je obuhvatilo 35 pacijenata sa dijagnozom HHB, 24 muškog i 11 ženskog pola, starosti 12-62 godine, u periodu 2015-2016. godine. Dijagnoza je postavljena na osnovu seroloških, biohemijskih rezultata, kao i biopsije jetre. Kod pacijenata je ELISA testom dokazano prisustvo HBsAg u serumu. Rezultati. Studija pokazuje da od hronične hepatitis B infekcije češće oboljevaju osobe muškog pola, srednje starosne dobi. Najveći broj pacijenata ima jedan ili dva simptoma. Malaksalost i bol ispod desnog rebarnog luka su najučestaliji u grupama sa drugim i trećim stepenom fibroze, a hepatomegalija u grupi sa prvim stepenom. Splenomegalija je prisutna samo u grupama sa trećim i četvrtim stepenom fibroze. Nivo aminotransaminaza je rastao sa nekrozom hepatocita i stepenom fibroze. Značajna statistička razlika nivoa aminotransaminaza potvrđena je između pacijenata treće i četvrte grupe i pacijenata bez fibroze. Zaključak. Česta diskrepanca kliničke slike i laboratorijskih nalaza, daje na značaju biopsiji kao „zlatnom standardu” u postavljanju dijagnoze, određivanju faze HHB, proceni lečenja, praćenju toka bolesti i prognozi bolesti. Zbog toka infekcije i njenih ozbiljnih komplikacija, treba raditi na prevenciji i eradikaciji hepatitis B virusne infekcije, obaveznom imunizacijom svih nevakcinisanih i nepotpuno vakcinisanih osoba.

ključne reči: Hronični hepatitis B, kliničke karakteristike, ALT, biopsija jetre.

UVOD

Hepatitis B virus je primarno hepatotropni virus, koji je izazivač kako akutnog, tako i hroničnog hepatitisa B (HHB). Primarna hepatitis B virusna (HBV) infekcija je najčešće samoogaraničavajuća bolest, sa kompletnim izlečenjem za 2-3 meseca. Međutim, kod 5-10% pacijenata primarna HBV infekcija može da pređe u perzistentnu (hroničnu) infekciju [1].

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) kod oko 400 miliona ljudi (5% populacije) razvila se hronična infekcija. Hronična HBV infekcija je dinamičan proces, koji može da ima pet faza: imunotolerantnu, imunoaktivnu, fazu latence, reaktivnu i HBs antigen (HBsAg) negativnu fazu. Imunotolerantna faza se karakteriše prisustvom HBeAg u serumu, visokim nivoom viremije (HBV DNA u krvi), normalnim ili niskim nivoom aminotransferaza i minimalnim nekroinflamatornim promenama u jetri. Ova faza može da traje od nekoliko nedelja do 2-3 decenije. Imunoaktivna faza se karakteriše skokom viremije, tj. nivoa HBV DNA, naglim poras-

tom ALT (> 5 puta) i izraženim nekroinflamatornim oštećenjem jetre. Nakon pika HBV DNA u krvi, nivo viremije je značajno snižen, a dolazi i do pada nivoa transaminaza. U ovoj fazi dolazi do serokonverzije HBeAg i pojave antitela na HBe antigen (anti HBe) u serumu. Kod većine bolesnika HBeAg serokonverzija označava prelazak bolesti iz hronične forme u formu zdravog nosilaštva virusa, odnosno neaktivni hronični hepatitis B. Faza latence se karakteriše održavanjem nivoa HBsAg u serumu, negativnim HBeAg uz pozitivna HBe antitela. Takođe, nizak je nivo HBV DNA (< 2000 IU/ml) i normalna je aktivnost transaminaza. Ova faza korelira sa dugotrajnim povoljnim tokom bolesti i malim rizikom od ciroze i hepatocelularnog karcinoma (HCC) jetre. Reaktivna faza predstavlja pozniju fazu u toku hronične HBV infekcije. Nastaje posle serokonverzije i gubitka HBeAg i pojave anti HBe antitela. Karakteriše se reaktivacijom bolesti, odnosno fluktuacijom nivoa HBV DNA i aktivnosti transaminaza. U ovoj fazi bolesnici imaju aktivnu bolest jetre sa visokim rizikom od progresije fibroze jetre u cirozu i HCC. HBsAg negativna faza nastaje nakon gubitka HBsAg. Karakteriše se niskim nivoom replikacije virusa, nedekti-

KORESPONDENT

VANJA NIKČOVIĆ

Bulevar Nemanjića 77/9, Niš

✉ vanja.nickovic@gmail.com

bilnom HBV DNA (< 200 IU/ ml) u krvi. Po pravilu gubitak HBsAg korelira sa značajno smanjenim rizikom od ciroze i HCC [2].

Kod 15-40% pacijenata sa HHB razviće se ciroza jetre, insuficijencija jetre ili HCC. Hepatitis B virus je uzročnik HCC kod 25-45% pacijenata. To čini da infekcija ovim virusom bude globalni zdravstveni problem [3].

Zahvaljujući uvođenju obavezne imunizacije protiv hepatitisa B, prema podacima SZO učestalost HBV infekcije je u opadanju. Međutim i dalje je veliki broj inficiranih HBV infekcijom. Smatra se da je 2/3 svetske populacije tokom života bilo u kontaktu sa hepatitis B virusom. Pretpostavlja se da u našoj zemlji više od 2% populacije ima hroničnu HBV infekciju [4].

CILJ RADA

Cilj istraživanja je bio da se ispita veza između kliničkih i biohemijskih karakteristika pacijenata sa HHB i morfoloških promena u jetri.

MATERIJAL I METODE

Sprovedena je prospektivna studija, u periodu 2015-2016. godine. Pacijenti su lečeni na Klinici za infektivne bolesti - Kliničko Bolničkog Centra u Nišu. Studija je obuhvatila pacijente starosti od 15 do 62 godine, oba pola, sa dijagnozom HHB. Dijagnoza HHB je postavljena na osnovu seroloških, biohemijskih rezultata, kao i biopsije jetre. Pacijenti su u predhodnih 6 meseci imali vrednosti transaminaza koje su perzistentno ili periodično bile povišene, pozitivni HBsAg, pozitivni ili negativni HBeAg, negativna ili pozitivna anti HBeAg antitela, kao i nivo HBV DNK koji se održavao u serumu. Kriterijumi isključivanja bili su koinfekcije drugim virusima (HAV, HDV, HCV ili HIV) i bolesti jetre uzrokovane drugim faktorima uključujući alkoholol, autoimunost i metaboličke bolesti jetre sa steatozom i steatohepatitisom.

Anamnezom, kao i fizikalnim i ultrazvučnim pregledom je ukazano na prisustvo simptoma i znakova bolesti. Pacijenti su grupisani prema kliničkom nalazu.

Opis patohistološkog bioptata je rađen po Metavir bodovnom sistemu, kojim su rangirane kvalitativno i kvantitativno nekroinflatorna aktivnost (NIA). Određivana je međuzavisnost između vrednosti HAI skora i stepena fibroze.

Istraživanje je sprovedeno uz saglasnost Etičkog komiteta, nakon dobijanja pismenog pristanka od svakog bolesnika.

Prisustvo hepatitis B virusa, kao etiološkog faktora u nastanku HHB utvrđivano je prisustvom HBsAg u serumu ispitivanja ELISA testom. Serološka i biohemijska ispitivanja, rađeni su u laboratoriji Kliničko - bolničkog centra u Nišu. Proučavane biopsije - patohistološki nalaz bioptata jetre rađeno je u Institutu za patologiju KBC u Nišu.

Za analizu podataka korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Prikazana su numerička i atributivna obeležja. Numerička obeležja su predstavljena njihovom srednjom vrednošću i standardnom devijacijom. Poređenje numeričkih obeležja vršeno je analitičkim metodama Studentovim T testom i analizom varijanse ANOVA testom. Poređenje učestalosti atributivnih obeležja vršeno je Hi- kvadrat testom ili Fišerovim

testom. Kao prag statističke značajnosti korišćen je nivo greške manji od 5% ($p < 0,05$). Za statističku obradu rezultata korišćen je softverski program SPSS .

REZULTATI

Ispitivana grupa je obuhvatila 35 pacijenata sa dijagnozom HHB. Među pacijentima bilo je 69 % muškog pola, dok je 31 % ženskog pola. Starost pacijenata se kretala od 12 do 62 godine. Prosečna starost pacijenata iznosila je $40,95 \pm 12,83$ godina. Pacijenti muškog pola su bili za 3.75 godina stariji od pacijenata ženskog pola. Ova razlika u ispitivanoj grupi nije statistički značajna.

Svi pacijenti su grupisani u pet starosnih grupa.

Tabela 1. Distribucija pacijenata po polu i starosnim grupama

Grupa	Starosne grupe	Muškarci (%)	Žene (%)	Broj pacijenata (%)
Prva	< 20	2 (8.3)	1 (9.1)	3 (8.6)
Druga	21 - 30	3 (12.5)	1 (9.1)	4 (11.4)
Treća	31 - 40	2 (8.3)	1 (9.1)	3 (8.6)
Četvrta	41 - 50	11 (45.9)	5 (45.4)	16 (45.7)
Peta	> 50	6 (25)	3 (27.3)	9 (25.7)

Kod oba pola najveći broj pacijenata je bio u grupi starosne dobi od 41 do 50 godina. U distribuciji po starosnoj dobi nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca i žena ($\chi^2: p > 0,05$) (Tabela 1).

Tabela 2. Zastupljenost pacijenata prema broju kliničkih znakova i simptoma

Broj simptoma kod pacijenata	Muškarci	Žene	Broj pacijenata
Bez simptoma	7	5	12
Jedan	16	7	23
Dva	14	6	20
Tri	7	4	11
Četiri	2		2

Najveći broj pacijenata je bio sa jednim simptomom. Kod 20 pacijenata je bilo dva simptoma, dok 12 pacijenata nije imalo ni jedan od simptoma i kliničkih znakova HHB. (Tabela 2).

Tabela 3. Zastupljenost kliničkih znakova i simptoma po polu

Klinički znaci i simptomi	Muškarci (%)	Žene (%)	Broj pacijenata (%)
Malaksalost	16 (66.7)	7 (63.6)	23 (65.7)
Bol ispod DRL	12 (50)	8 (72.7)	20 (57.1)
Dispepsija	5 (20.8)	5 (45.5)	10 (28.6)
Subikterus	6 (25)	4 (36.4)	10 (28.6)
Hepatomegalija	7 (29.2)	4 (36.4)	11 (31.4)
Splenomegalija	4 (16.7)	2 (18.2)	6 (17.1)

Malaksalost i bol ispod desnog rebarnog luka (DRL) su bili kod većine pacijenta. Subikterus, dispepsija i hepatomegalija su bili kod skoro podjednako broja pacijenata. Razlike u učestalosti između polova nisu statistički značajne (χ^2 i Fišerov test: $p > 0,05$). (Tabela 3).

Tabela 4. Klinički znaci i simptomi pacijenata u odnosu na vrednosti HAI skora

Klinički znaci i simptomi	A0 (1-3)	A1 (4-8)	A2 (9-12)	A3 (13-18)	Broj
Malaksalost	3	6	7	7	23
Bol ispod DRL	3	4	6	7	20
Dispepsija	3	2	2	3	10
Subikterus	1	4	3	2	10
Hepatomegalija		5	2	4	11
Splenomegalija			3	3	6

Sa rastom HAI skora nekroinflamatorne aktivnosti (NIA), raste učestalost pacijenata sa malaksalošću i bolom ispod DRL. Najučestaliji su u A2 i A3 grupama. Hepatomegalija nije bila zastupljena kod pacijenata sa najnižim vrednostima HAI skora. Splenomegalija je bila zastupljena samo kod pacijenata sa najvišim vrednostima HAI skora. Razlike u distribuciji kliničkih znakova i simptoma HHB između grupa u odnosu na HAI skor nisu statistički značajne (Fišerov test: $p > 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 5. Klinički znaci i simptomi pacijenata u odnosu na stepen fibroze

Klinički znaci i simptomi	F0	F1	F2	F3	F4	Broj pacijenata
Malaksalost	3	4	6	8	2	23
Bol ispod DRL	3	4	5	6	2	20
Dispepsija	3	2	2	3		10
Subikterus	1	4	3	2		10
Hepatomegalija		5	2	4		11
Splenomegalija				4	2	6

Sa rastom fibroze raste učestalost pacijenata sa malaksalošću i bolom ispod DRL. Najučestaliji su u F2 i F3 grupama. Hepatomegalija je najučestalija u F1 grupi. Splenomegalija je samo zastupljena u F3 i F4 grupama. Razlike u distribuciji kliničkih znakova i simptoma HHB između grupa u odnosu na stepen fibroze nisu statistički značajne (Fišerov test: $p > 0,05$) (Tabela 5).

Tabela 6. Nivo ALT u odnosu na vrednosti HAI skora

Nivo ALT [U/L]	A0 (1-3)	A1 (4-8)	A2 (9-12)	A3 (13-18)
Br. pacijenata	10	18	5	2
Xsr ± SD	47.8±20.2	80.2±65.7	120.4±106.7	144.4±125.7*
Minimum	12	22	32	12
Maksimum	66	155	262	395

Prosečan nivo ALT je rastao sa povećanjem vrednosti HAI skora, a statistički značajna razlika potvrđena je između pacijenata sa najvišim i najnižim vrednostima HAI skora (ANOVA i Danetov test: $p < 0,05$) (Tabela 6).

Tabela 7. Zastupljenost normalnih i povišenih vrednosti nivoa ALT

Nivo ALT [U/L]	A0 (1-3)	A1 (4-8)	A2 (9-12)	A3 (13-18)
Normalan (≤ 40 U/L)	5	5	1	1
Povišen (> 40 U/L)	5	13	4	1

Razlike u zastupljenosti normalnih i povišenih vrednosti nivoa ALT u odnosu na vrednosti HAI skora kod pacijenata nisu bile statistički značajne (Fišerov test: $p > 0,05$). Povišen nivo ALT je bio najčešće zastupljen kod pacijenata sa vrednostima HAI skora od 4 do 8. (Tabela 7).

Tabela 8. Nivo ALT u odnosu na stepen fibroze

Nivo ALT [U/L]	F0	F1	F2	F3	F4
Br. pacijenata	13	10	6	4	2
Xsr ± SD	62.3±21.5	84.7±45.1	80.2±35.8	157.1±133.3**	137±176.8*
Minimum	32	15	12	22	12
Maksimum	96	155	121	395	262

Prosečan nivo ALT je u proseku rastao sa progresijom fibroze jetre. Nivo ALT kod pacijenata u F3 je veći u odnosu na nivo ALT u F4. Značajna statistička razlika potvrđena je između pacijenata F3 i F4 i pacijenata bez fibroze (ANOVA i Danetov test: $p < 0,05$) (Tabela 8).

Tabela 9. Zastupljenost normalnih (smanjenih) i povišenih vrednosti nivoa ALT u odnosu na stepen fibroze

Nivo ALT [U/L]	F0	F1	F2	F3	F4
Normalan (≤ 40 U/L)	6	4	1	1	
Povišen (> 40 U/L)	7	6	5	3	2

Značajna je razlika u broju pacijenata sa povišenim i normalnim nivoom ALT. Značajna je razlika u broju ispitanika povišenog nivoa ALT sa fibrozom u odnosu na ispitanike bez fibroze. Razlika u broju pacijenata sa normalnim i povišenim vrednostima nivoa ALT u odnosu na stepen fibroze je bila statistički značajna (Fišerov test: $p < 0,05$) (Tabela 9).

DISKUSIJA

U radu su ispitivane kliničke karakteristike pacijenata sa HHB, veza kliničkih karakteristika i veza enzima ALT sa patohistološkim stanjem jetre. Kod svih pacijenata bez obzira na kliničke simptome i znake, kao vrednosti aminotransaminaza u serumu, patohistološki nalaz je odgovarao aktivnom hepatitisu B.

U radu je sagledano 35 pacijenata sa HHB. Od ukupno 35 pacijenata, 24 je bilo muškog pola, a 11 ženskog pola. Prosečna starost pacijenata je $40,95 \pm 12,83$, pri čemu su žene mlađe od muškaraca za više od 3 godine. Svetska zdravstvena organizacija je evidentirala u 2015. godini da je prosečna starost obolelih od HHB iznosila 44 godine, sa dominacijom muškog pola [5].

U studiji, HHB se javlja kod pacijenata svih starosnih dobi, sa dominacijom muškog pola. Zapaža se da je najviše pacijenata starosne dobi od 41 do 50 godina, a zatim slede pacijenti sa preko 50 godina. Na globalnom nivou u različitim regionima sveta evidentirano je da je učestalost starijih od 50 godina, obolelih od HBV infekcije povećana sa 13,5% na 21% [6]. Pokazano je da pol i starost nisu značajni za tok HBV infekcije i da ne utiču na seropozitivnost [7]. Rezultati više radova idu u prilog tvrdnji da osobe muškog pola i starije starosne dobi

češće oboljevaju od HBV infekcije. Razlog porasta prevalencije obolelih od HHB i njenih komplikacija među odraslima je globalno sprovedena strategija: vakcinacija novorođenčadi, vakcinacija rizičnih grupa, skrining krvi i intenzivan rad na poboljšanju edukativno-preventivnih mera načina dobijanja infekcije [8].

Najveći broj pacijenata je imao jedan ili dva simptoma. Kod 23 pacijenta je manifestovana malaksalost, a kod 20 pacijenata i malaksalost i bol ispod DRL. Hepatomegalija, dispeptičke tegobe i subikterus su zastupljeni kod 1/3 pacijenata. Broj pacijenata sa navedenim tegobama se povećava sa rastom HAI skora NIA i povećanjem stepena fibroze. Malaksalost i perzistentno povišen nivo ALT ukazuju na progresiju bolesti [9]. Splenomegalija je takođe značajan klinički znak izražene progresije HBV infekcije [10].

Kod pacijenata je pokazano da se sa starošću pacijenata, kao i sa dužinom trajanja bolesti povećava stepen fibroze jetre. Kod 12 asimptomatskih pacijenata nakon otkrivanja povišenih transaminaza u toku rutinskih laboratorijskih analiza i fizikalnih pregleda definitivna dijagnoza je postavljena nakon nalaza HBsAg u serumu dobrovoljnih davalaca krvi. U našem radu kod asimptomatskih ispitanika sa perzistentno povišenim nivoom ALT češće je evidentiran teži oblik oštećenja jetre [11].

Kod pacijenata sa HHB infekcijom dolazi do disbalansa funkcija jetre, koji prati poremećaj ćelijskog integriteta. Poremećaj ćelijskog integriteta se kreće od povećane permeabilnosti membrane hepatocita do nekroze ćelija. U krvi nastaju promene nivoa enzima, koji su vezani za membranu hepatocita ili su citozolnog (ALT) i mitohondrijalnog porekla (AST). Testovi integriteta su pokazali povišene vrednosti ALT kod 2/3 pacijenata Alanin amino transaminaza nalazi se samo u ćelijama jetre, pa se smatra specifičnim enzimom oštećenja hepatocita i češće se prati u kliničkoj praksi. [12].

Povišen nivo ALT prati promene u patohistološkom nalazu. Porast vrednosti ALT prati porast HAI skora. Kod većine pacijenata je pokazano da imaju aktivni hepatitis. Povišen nivo ALT prati porast stepena NIA, dok normalni nivo ALT ukazuje na neaktivni hepatitis [9, 13]. U radu Jelenke N. i saradnika je pokazano da se kod hepatitisa različite etiologije, sa progresijom bolesti povećava nivo ALT [14].

Kod pacijenata sa razvijenom fibrozom i sa perzistentno povišenim nivoom ALT od (ALT >70 IJ/ml) pokazano je da se ako se ne leči HHB infekcija u periodu od 4-5 godina, može razviti ciroza [15].

Kod HHB paralelno sa procesom nekroinflamacije se odvija i proces fibroze. Napredovanjem procesa fibroze sa susednih na udaljene portalne prostore, kao i zahvatanjem parenhima više lobulusa jetre, nivo ALT se povećava u serumu. Veći broj pacijenata je sa povišenim nivoom ALT i sa fibrozom. Evaluacija nivoa ALT u serumu sa brojem kopija DNA virusa mogu da budu prediktori NIA i fibroze jetei, kao i da ukažu na pravovremeno uključivanje terapije [16]. Takođe povišen nivo ALT može da bude i u reaktivnoj fazi HBeAg negativnog hroničnog hepatitisa, kod egzacerbacije bolesti [17]. Trećina pacijenata ima normalne ili snižene vrednosti nivoa ALT. Pacijenti sa HBeAg pozitivnim nalazom u imunotolerantnoj i neaktivnoj fazi bolesti imaju normalan nivo ALT. Međutim nije retko da kod HBeAg pozitivnih pacijenata sa normalnim nivoom ALT, bude značajna fibroza jetre. Produženi nizak nivo viremije izaziva podmuklo i kontinuirano oštećenje jetre [18]. U velikoj studiji u Kini je pokazano da bez obzira na status HBeAg, perzistentno normalan nivo ALT može da bude opasnost od razvoja komplikacija HHB, tj razvoja ciroze i HHC [19]. U terminalnom stanju bolesti, smanjen je broj hepatocita koji može da nekrotiše i oslobodi transaminaze u krvnu plazmu. S druge strane, snižena vrednost tansaminaza može da bude i rezultat fibrozne proliferacije. Virus hepatitisa B svojom replikacijom oštećuje hepatocite i indukuje stelatne ćelije da produkuju kolagen. Fibroziranje oko hepatocita, kod HHB otežava prodor enzima hepatocita u krv. Nekroinflamatorni proces dovodi do lize hepatocita, smanjenja broja hepatocita, kao i stvaranja acidofolnih telašca [20, 21].

ZAKLJUČAK

U našem istraživanju smo utvrdili da porast ALT odražava stepen fibroze i nastanak ciroze. Vrednosti ALT mogu biti prediktor procesa fibrogeneze, kao i pokazatelj stepena fibroze kod HHB infekcije.

Hronična hepatitis B infekcija u najvećem broju slučajeva ima nespecifičan i asimptomatski tok. Nespecifična i blaga simptomatologija HHB, kao i česta diskrepanca kliničke slike i laboratorijskih nalaza, daje na značaju biopsiji kao „zlatnom standardu” u postavljanju dijagnoze, određivanju faze HHB, proceni lečenja, praćenju toka bolesti, kao i prognozi bolesti.

LITERATURA

1. Delic D. Hronični virusni hepatitis. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2012.
2. Catherine MN Croagh and John S Lubel. Natural history of chronic hepatitis B: Phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(30): 10395-10404.
3. Wong SY, Hann HW. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma, Critical review. *Hepatology* 2013; Dec 22(1): 7.
4. Delić D. Hronični virusni hepatitis B i C. *Moje zdravlje* 2015.
5. World Health Organiyation P. Hepatitis B vaccine. *Wklu Epidemiol Rec* 2015; 79: 225-63.
6. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011; 378:57.
7. Obiekwe O, Boniface E, Chindia O, Chinyelu E and Olughu O. Prevalence and Associations of Hepatitis B Seropositivity in a Rural African Ophthalmic Surgical Population. *Open Journal of Ophthalmology* 2016; 6: 6-11.

8. Ioannou G. Chronic hepatitis B infection: A global disease requiring global strategies. *J Hepatology* 2013; 58: 839-843.
9. Johannes CS, Jun H, Amy CH, Rob JV, Ruud B et al. Metabolic characterization of the natural progression of chronic hepatitis B. *Schoeman and Genome Medicine* 2016.
10. Rael M, Robert JK, Bart JV. Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies, Review Article, *J. PMC International* 2015; 75(17): 1981-1992.
11. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008;134: 1376-84.
12. Xiao G, Yang J, Lunan Yan. Comparison of Diagnostic Accuracy of Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index and Fibrosis- 4 Index for Detecting Liver Fibrosis in Adult Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systemic Review and Meta-analysis. *Hepatology* 2015; 61(1).
13. Shafaei S, Amiri S, Hajiahmadi M, et al. MD Histological grading and staging of liver and its relation to viral loads in chronic anti-HBe positive hepatitis. *Caspian J Intern Med.* 2013; 4(3): 681-685.
14. Nikolić J, Ničković V, Aćimović D. Contemporary aspects of the diagnostics of alcoholic liver disease. *Vojnosanitetski pregled* 2012; 69 (10): 874-879.
15. Akiko F, Kohsaku S, et al. Fibrosis progression rates between chronic hepatitis B and C patients with elevated alanine aminotransferase levels. *Journal of Gastroenterology* 2008; 43:484.
16. Youwen T, Yun Y, Xinbei Z, Li C and Danfeng W. Age as a Predictor of Significant Fibrosis Features in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Virus Infection with Persistently Normal Alanine Aminotransferase. *March for science* 2015.
17. Biazar T, Yahyapour Y, Hasanjani Roushan M, Rajabnia R, et al. Relationship between hepatitis B DNA viral load in the liver and its histology in patients with chronic hepatitis B. *Caspian J Intern Med.* 2015; 6(4): 209-212.
18. Wang H, Xue L, Yan R, Zhou Y, Wang MS, Cheng MJ, et al. Comparison of histologic characteristics of Chinese chronic hepatitis B patients with persistently normal or mildly elevated ALT. *PloS one.* 2013; 8(11): e80585.
19. Esmaeelzadeh A, Saadatnia H, Memar B, Amirajadi E, Ganji A, et al. Evaluation of serum HBV viral load, transaminases and histological features in chronic HBeAg-negative hepatitis B patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2017; 10(1): 39-43.
20. Zan Y, Zhang Y, Tien P. Hepatitis B virus e antigen induces activation of rat hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 435: 391-396.
21. Chao DT, Lim KJ, Ayoub WS, et al. Nguyen. Systematic review with meta-analysis: the proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase ≤ 40 IU/L and significant hepatic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 349-358.

ENGLISH

COMPARISON OF CLINICAL, BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Vanja P. Ničković¹, Andrijana Odalović², Jelena Artonović², Boban Stolić²
¹ Medical Center of Gracanica, Laplje Selo, Serbia
² University of Priština, Faculty of Medicine, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

. Introduction: Hepatitis B virus is primarily hepatotropic, causing chronic hepatitis B in 5-10% of patients. Chronic hepatitis B (CHB) infection is a dynamic process, which may have five phases: immunotolerant, immunoactive, latency phase, reactive and HBsAg negative phase. Aim: Analyze clinical and biochemical parameters in relation to morphological condition of the liver. Material and Methods: The study enrolled 35 patients diagnosed with CHB, 24 males and 11 females, aged between 12 and 62 years, in the period 2015-2016. The diagnosis was based on serological, biochemical results, and liver biopsy. In patients in an ELISA assay demonstrated the presence of HBsAg in serum. Results: The study shows that middle-aged male patients are more prone to chronic hepatitis B infection. Most patients have one or two symptoms. Fatigue and right subcostal pain are most commonly present in the groups with fibrosis in second- and third-degree, and hepatomegaly in the group with fibrosis in first-degree. Splenomegaly is present only in groups with fibrosis in third and fourth degree. Elevated average aminotransaminase levels reflected the degree of fibrosis. Significant statistical difference in aminotransaminase levels was confirmed between the group of patients with third- and fourth-degree and patients without fibrosis. Conclusion: The increase in ALT levels reflect the degree of fibrosis and cirrhosis of the occurrence. ALT levels may be a predictor of the process of the fibrogenesis, as well as to indicate the degree of fibrosis in HBeAg infection. Due to frequent discrepancies between clinical manifestations and results of laboratory tests, liver biopsy has been considered "gold standard" for establishing the diagnosis, staging chronic hepatitis B, making therapeutic decisions, monitoring the course of the disease, and assessing prognosis.

Key words: Chronic hepatitis B, clinical characteristics, ALT, liver biopsy.