

Д-р Андрей Петров,¹ г-р Николай Ватев,²проф. Марияна Стойчева¹¹Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, Медицински университет, Пловдив²Катедра по хигиена, екология и епидемиология, МУ – Пловдив

Някои атипични форми на протичане на вирусен хепатит А

Аниктерни форми, обостряния и рецидиви, реконвалесценция

Резюме

Въведение: След известен застои в изследователската дейност по отношение на хепатитния вирус А, в последните години има възраждане на интереса към HAV, към ВХА, към превенцията на заболяването и възможното му ликвидиране. **Цел:** Целта на публикацията е да се открият особеностите в протичането на някои атипични форми на ВХА, като остра безжълтенична и безсимптомна, да се анализират рецусите и рецидивите, както и реконвалесцентния период. **Материали и методи:** Анализът включва 220 деца и 200 възрастни пациенти с хепатит А, лекувани в Клиниката по инфекциозни болести за периода май-ноември 2006 г., както и 750 преболедевали. **Резултати и обсъждане:** При 59 пациенти T BIL е до 21 $\mu\text{mol/l}$. Това са 14.0% от проучените. От заболялите с аниктерна форма 55 (93.2%) са деца. Нивото на ALT е повишено при 100%, като не надвишава средната стойност от 1000 IU/l. Наблюдавахме 18 случая, при които възниква рецус в интервал от 15 до 84 дни след дехоспитализацията. Осем пациенти с клинично обостряне на хепатита са били с оплаквания. Останалите 10 случая са с биохимичен рецус, т.е. на контролен преглед е констатирана единствено повишена трансаминазна активност. Стойностите са от 309 IU/l до 1780 IU/l. На всички повторно хоспитализирани пациенти са изследвани хепатитни маркери и те са отрицателни за вирусен хепатит В и С. Анти-HAV IgM са положителни при седемнадесет пациенти, а 1 болна е негативирала антителата. Проследихме ALT при 750 пациенти на 1 контролен преглед. При 277 (36.9%) преболедевали трансаминазната активност бе над 45 U/l. От 240 пациенти, проследени на 2 контролен преглед, при 46 (19.2%) АЛАТ се оказа над нормата. **Заключение:** Детайлното проучване на атипичните форми на ВХА и неговата реконвалесценция е в пряка връзка с превенцията на заболяването и евентуалната му ликвидация.

Ключови думи: ВХА, анти-HAV IgM, ВХ.

Some forms of atypical course of viral hepatitis A Anicteric forms, exacerbations and relapses, reconvalescence

Andrey Petrov¹, Nikolay Vatev², Mariyana Stoycheva¹¹ Department of Infectious diseases, parasitology and tropical medicine, Medical University, Plovdiv² Department of Hygiene, ecology and epidemiology, Medical University, Plovdiv

Abstract

Introduction: After a stagnation in research of hepatitis A virus, where efforts have focused to the consequences of chronic hepatitis – HB and HC, in recent years there is a revival of interest in the HA, the virus itself, prevention of the disease and its limitation to possible future liquidation. VHA remains a health problem in Bulgaria. **Objective:** The purpose of this study is to identify characteristics in the conduct of some atypical forms of VHA as acute anicteric, asymptomatic form, to analyze relaps and reconvalescence. **Materials and methods:** The analysis included 220 children and 200 adult patients with hepatitis A treated at the Clinic of Infectious Diseases for the period May–November 2006, also 750 patients followed after discharge. **Results:** In 59 patients T BIL was 21 $\mu\text{mol/l}$. These are 14.0% of the study. 93.2% were children. In 49 patients (83.0%) is found epidemiological contact with VHA. The level of ALT was increased at 100% of patients with anicteric form of VHA, while in the admission did not exceed the average of 1000 IU/l. We observed 18 cases in which relapses occurred 15 to 84 days after dehospitalization – average of 42.4 days \pm 16.0. Eight patients with clinical exacerbations of hepatitis had complaints. The remaining 10 cases were with increased transaminase activity only. ALT of 240 patients followed in the first examination – one month after dehospitalization was increased (36.9%). In 46 patients transaminase activity was above 45 U/l followed in a second examination (two months after discharge). **Conclusion:** Detailed study of atypical forms of VHA and his convalescence is directly related to the prevention of disease and its possible liquidation.

Key words: HAV, anti HAV IgM, VH.

Въведение

След известен застои в изследователската дейност по отношение на хепатитния вирус А, когато усилията на научната мисъл бяха съсредоточени към предизвикващите хронични последици хепатитни вируси – HBV и HCV, в последните години има възраждане на интереса към HAV, към самия вирусен хепатит тип А, към превенцията на заболяването, към неговото ограничаване и възможно бъдещо ликвидиране. ВХА остава здравен проблем в България. Пример за това е незапомненият по размери епидемичен взрив, развил се в някои региони на гр. Пловдив през 2006 г.¹⁶

Цел

Целта на настоящото проучване е да се открият особеностите в протичането на някои атипични форми на ВХА, като остра безжълтенична, безсимптомна и анапарентна, да се анализират решутите и рецидивиращите форми, както и реконвалесцентния период.

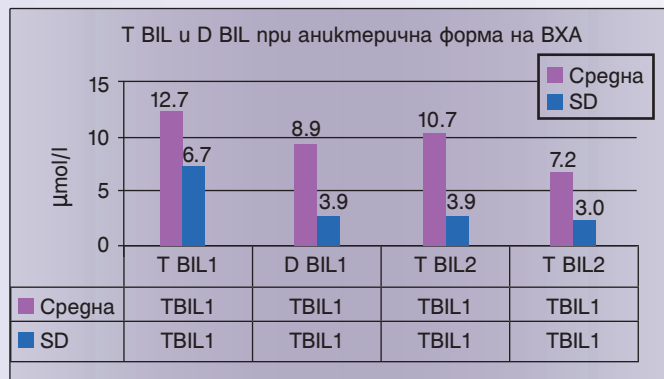
Материали и методи

Анализът включва 220 деца и 200 възрастни пациенти с хепатит А, лекувани в Клиниката по инфекциозни болести за периода май-ноември 2006 г., както и 750 преболедали, част от тях проследени до шестия месец след изписването. Серумите от болните се изследваха за хепатитни маркери в Катедрата по микробиология чрез метода ELISA с апаратура и комерсиални диагностични китове на фирма Dia Sorin. Трансаминазната активност и нивото на серумния билирубин бяха определяни в клиничната лаборатория на клиниката, където се осъществяваше и сонографското верифициране на размерите и структурата на черния дроб. Обработката на материала бе извършена с SPSS 14 – система за статистичен анализ.

Резултати и обсъждане

1. Остра безжълтенична и безсимптомни форми на ВХА

Аниктерната форма на вирусен хепатит А е често



Фиг. 1. T BIL и D BIL при аниктерична форма на ВХА

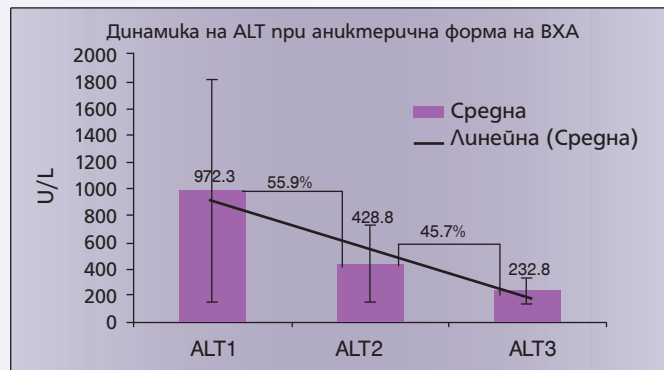
срещан вариант на протичане на заболяването (Балаян М. С.).¹ За съжаление такива пациенти рядко се откриват и рядко постъпват в болница. Наблюдавахме подобни форми по време на епидемичния взрив в град Пловдив през 2006 г., но считаме, че техният брой е силно по-оценен в сравнение с нехоспитализираните аниктерни пациенти. Преценката ни е, че случаите са в пъти повече (Maier)¹⁰ и че точно този контингент може би бе резервоарът, поддържащ епидемичната ситуация над шест месеца. Изследвахме 59 (петдесет и девет) пациенти с T BIL до 21 μmol/l (при постъпването, разгара и изписването). Това са 14.0% от проучените 220 деца и 200 възрастни през епидемията на 2006 г. От болелите с аниктерна форма 55 (93.2%) са деца. При 49 (83.0%) болни се констатира епидемиологично контакт с ВХА. При четиримата възрастни и при 27 деца са отбелязани оплаквания от безапетитие, гадене, единични повръщания и субфебрилна температура в предиктерния период. На 4 пациенти е проведена гама-глобулинова профилактика като контактни на ВХА в семейството, а две деца са имунизирани против заболяването. Двадесет и осем деца са постъпили без оплаквания, след изследване на стойностите на трансаминазите и билирубина, като на контактни лица. На фиг. 1 представяме средните стойности на T BIL до 21 μmol/l.

При постъпването (T BIL1, D BIL1 μmol) и при изписването на болните (T BIL2, D BIL2) директната фракция преобладава, за разлика от нормалното разпределение, което е 2/3 за индиректната и 1/3 за директната фракция на серумния билирубин.

От останалите биохимични параметри само ALT е повишена (фиг. 2).

Нивото на ALT е повишено при 100% от пациентите с аниктерна форма на ВХА, като при приемането не надвишава средната стойност от 1000 IU/L. Следва понижение с 55.9% при второто изследване, извършено след 7–10 дни. Изписването е осъществено при средна стойност на трансаминазна активност от 232 IU/l (SD-96.8). Голяма част от аниктерните форми на ВХА са втори членове на семейства, в които има заболял с про-

Средна	972.3	426.8	232.8	1:2	1:3	2:3	N 59
SD	822	287	97	p<0.001	p<0.001	ns	анти-HAV +



Фиг. 2. Динамика на ALT при аниктерична форма на ВХА

явена форма на хепатита, или деца от ясли и градини, контактни на пациент с иктерна форма на заболяването. Привеждаме три примера:

А. През май 2003 г. в клиниката се лекува пациент (ИЗ №1002) с тежка форма на ВХА с холестазна компонента. Една седмица след хоспитализацията му е приета и неговата съпругата (ИЗ № 1067) със средно тежка форма на хепатита. В същото време се разболяват с КГДП и двете им деца, съответно на 3 и 9 години. Серумната трансaminaзна активност при тях е нормална. Профилактират се с гамаглобулин. Впоследствие се получават положителни резултати за анти-HAV IgM и на двете деца, както и на бабата и дядото, които са без оплаквания и с нормални функционални чернодробни показатели. Цитираният пример на „семеино“ заболяване от ВХА е в подкрепа не само на епидемиологичните механизми на предаване на HAV при тесен семеен контакт,^{7, 8, 14} но и на тезата за разнообразието на форми на протичане на заболяването, независещи от особеностите на самия вирус (в случая нямаме основание да погодяваме различни източници на заразяване и евентуално различни генотипове на HAV),¹³ а от специфична имунна реакция и особености на макроорганизма.

Б. Епидемиологично проучване в ЦДГ „Мирослава“ през ноември 2004 г., извършено след хоспитализация на две деца със средно-тежка форма на ВХА от 3 група, наброяваща общо 26 души, констатира анти-HAV IgM при седем деца, но в урината им не се откриват жлъчни пигменти, а серумната трансaminaзна активност е нормална. Взети са карантинни мерки и не са допуснати нови заболявания. При едно дете, изследвано в Клиниката по инфекциозни болести с насочваща диагноза Obs. Hepatitis viralis, са намерени раздвижени стойности на АЛАТ и АСАТ – 78 IU/L, но резултатът за наличие на анти-HAV IgM е бил отрицателен. В последния случай може да се предполага както друга етиология, така и късно позитивиране на антителата към HAV.

В. Изследване в «Дом майка и дете», Пловдив, през 2004 г., извършено след като едно дете е хоспитализирано с диагноза остър ВХА, доказан клинично, параклинично и серологично, открива при три деца наличие на anti-HAV IgM и децата са изолирани, но нямат клинични и параклинични данни за остър ВХА. Една работничка в кухнята е също положителна за анти-HAV IgM. Тя е хоспитализирана и преболеува от средно-тежка форма на вирусен хепатит. Няма други заболели.

В трите цитирани примера се наблюдава разнообразие от различни по тежест иктерни, леки аниктерни, както и безсимптомни форми на ВХА.^{2, 3, 4, 9}

2. Обостряния (решути) и рецидиви на вирусен хепатит А

Като вариант на ацикличното протичане на вирусен хепатит А се определя обострянето – решут, бил той

клинично изявен или само биохимично представен.^{4, 6} Ние наблюдавахме 18 случая, при които решутът възниква в интервал от 15 до 84 дни след дехоспитализацията – средно 42 дни (4±16 дни). Приемаме схващането, че нерезките колебания във функционалните показатели в реконвалесцентния период могат да се дължат на неговото вълнообразното протичане.^{3, 5, 11} На всички повторно хоспитализирани пациенти са изследвани хепатитни маркери и те са отрицателни за вирусен хепатит В (ВХВ) и хепатит С (ВХС). Анти-HAV IgM са положителни при седемнадесет пациенти, а една болна е негативирала антителата към вируса на хепатит А.

Резултатите от изследването представяме в табл. 1.

Пол	Жени	Мъже	Деца
Брой	5	5	8
Възраст	24–51 г.	28–49 г.	5–7 г.
2 хоспитализация след	26–84 дни	29–58 дни	15–43 дни
Клинично проявени	3 жени	2 мъже	3 деца
Биохимичен решут	2 жени	3 мъже	5 деца

Табл. 1. Пациенти с ВХА и решут на заболяването

Осем пациенти с клинично обостряне на хепатита са били с оплаквания: *адинамия* при четири, *намален апетит* при двама и *повторно пожълтяване* при четири. Останалите 10 случая са с биохимичен решут, тоест на контролен преглед е констатирана единствено повишена трансaminaзна активност. Стойностите са от 309 IU/l до 1780 IU/l. Последната е регистрирана при жена на 27 години, двукратно постъпила в клиниката. Първо пролежаване – октомври 2005 г. При приемането е с Т BIL 158 μmol/l и ALT 2180 U/l. При изписването с Т BIL 42.1 μmol/l и ALT 240 U/l, анти-HAVIgM(+). На първия контролен преглед след 1 месец е с ALT 111 U/l, на втория контролен преглед през декември 2006 г. ALT е 90 U/l. На 13.1.2006 г. пациентката е приета повторно в клиниката със субективни оплаквания от умора, тежест в гясното подреброе, без иктер и с ALT – 1780 U/l. При пациентката не са открити маркери на другите типове вирусни хепатити, други увреди на черния дроб, злоупотреба с наркотици и медикаменти. Ехографски – черен дроб на 138 mm в ДМКЛ. Въз основа на това приемаме, че се касае за рецидивизиращо протичане на ВХА, вероятно в резултат на недостатъчно пълноценен имуноен отговор.

Според данни на СЗО релапсиращ хепатит настъпва при 3–20% от пациентите с ВХА в продължение на 4–15 седмици след стихване на инициалните симптоми на болестта (WHO/CDS/CSR/EDC/2000).^{11, 15} Не сме наблюдавали тежко протичащи релапси на ВХА.

Някои автори доказват фекална екскреция на HAV при деца няколко месеца след диагнозата на заболяването, а при недоносени кърмачета този период може

да продължи до шест месеца (**Normann**).¹² Епидемията сред ромското население бе предимно детска и може би това по-дълготрайно отделяне е в състояние да обясни отчасти както възникването и разпространението ѝ, така и наблюдаваните от нас резултати на ВХА. Все пак хронични последици с персистиране на HAV-инфекцията повече от 12 месеца не са наблюдавани (WHO/CDS/CSR/EDC/2000).

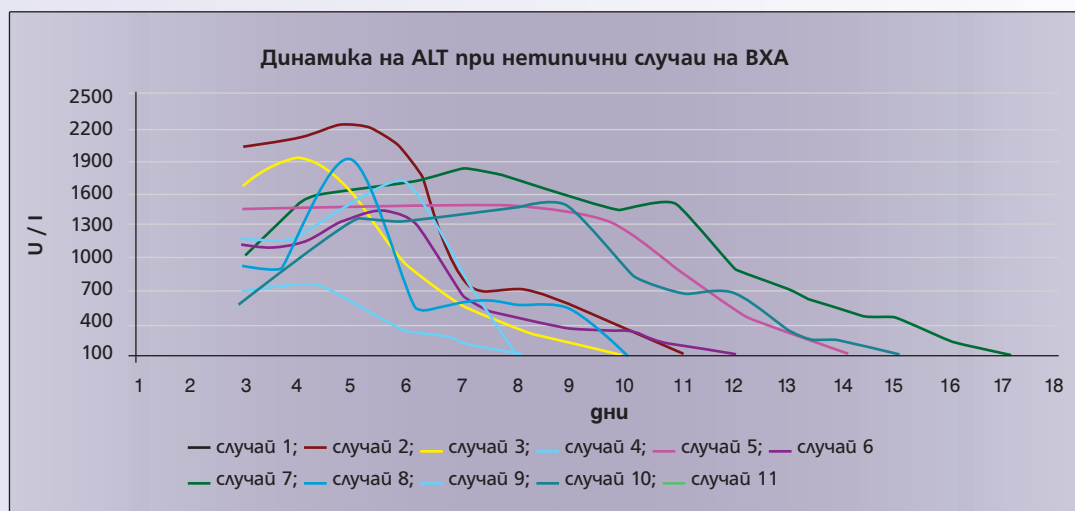
При обстойното проучване динамиката на билирубина и трансaminaзната активност при ВХА се срещнахме с отделни случаи, които са изключение от резултатите, получени при изследваните от нас голям брой болни. Това са случаи с вълнообразно протичане както на билиарно-екскреторния синдром, така и на цитолитичната активност. Представяме някои от тях.

Вижда се, че цитолитичната активност достига максималните си стойности не при постъпването, а по-късно. Може да има спад и ново повишение, най-често

без възвръщане на основните симптоми на заболяването. Не е повлиян и изходът на вирусния хепатит А.^{3,8}

3. Реконвалесценция

За условна граница между острия период и реконвалесценцията се приема нормализиране на нивото на билирубина в серума на болните. Възстановителният период се характеризира с постепенно изчезване на признаците на болестта. Настъпва оздравяване с пълно възстановяване на нарушените функции на засегнатите органи и системи.¹¹ При 90% от болните се наблюдава типично протичане на реконвалесцентния период. От друга страна, половината от реконвалесцентите се оплакват от бързо изморяване, слаба болка и тежест в дясното подребрие и леки диспептични прояви. Стойностите на ALT рядко надвишават 2-3 пъти нормата. По достъпните ни литературни данни само при една четвърт от болните във възстановителния период се наблюдава отсъствие

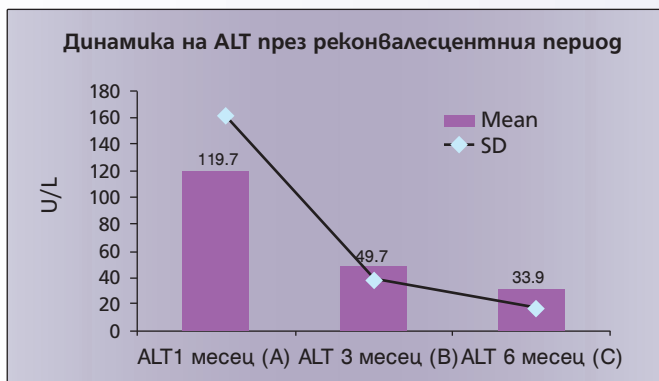


Фиг. 3. Динамика на ALT при нетипични случаи на ВХА

Симптоми	1 месец	2 месец	3 месец	6 месец
1. Оплаквания:	56/ 40.6%	41/ 29.7%	17/ 12.3%	4/ 2.9%
а) астеновегетативни	41/ 29.7%	26/ 18.8%	12/ 8.7%	3/ 2.2%
б) диспептични	25/ 18.1%	11/ 7.9%	5/ 3.6%	1/ 0.7%
2. Ехография:	Умерена и лека хепатомегалия*	Лека и умерена хепатомегалия*	Лека хепатомегалия*	Лека хепатомегалия*
хепатомегалия	132/ 95.6%	110/ 79.7%	73/ 52.9%	12/ 8.7%
3. Биохимия:				
ALT – средна стойност	ALT 119.7 U/l	ALT 82.4 U/l	ALT 49.7 U/l	ALT 47.8 U/l
ALT – повишена стойност	91/ 65.9%	59/ 42.8%	38/ 27.5%	12/ 8.7%
T BIL – повишена стойност	13/ 9.4%	8/ 5.8%	1/ 0.7%	-
4. Иммунология:				
Анти-HAV IgM (+)	135/ 97.8%	130/ 94.2%	81/ 58.7%	9/ 6.5%

Табл. 2. Оплаквания и обективни данни в реконвалесцентния период на ВХА

*Лека хепатомегалия – 1 ст под ребрената дъга; умерена хепатомегалия – 1.5–2 ст под ребрената дъга



Средна	119.7	49.7	33.9	A:B	A:C	B:C
SD	161	42	16	p<0.001	p<0.05	ns

Фиг. 4. Динамика на ALT през реконвалесцентния период

на морфологични промени в черния гроб. Условни срокове за края на патологичните промени в черния гроб са следните (Мауер, Новицки, Блюгер):

- А. Лека форма – 2 месеца
- Б. Средно-тежка форма – 3 месеца
- В. Тежка форма – 4–5 месеца

Проследихме ALT при 750 пациенти на първи контролен преглед – един месец след дехоспитализацията. При 277 (36.9%) преболедували трансаминазна активност бе над 45 U/l. От 240 пациенти, проследени на втори контролен преглед (два месеца след изписването), при 46 (19.2%) серумната активност на АЛАТ се оказа над нормата. По-обстойно анализирахме състоянието на 138 пациенти на първия, втория и третия месец след изписването им, както и на 13 болни с оплаквания до шестия месец от дехос-

питализацията. Изследванията включваха:

А. Субективни оплаквания – астеновегетативни (умора, намалена работоспособност, склонност към понижаване на АКН, изпотяване и др.), диспептични (намален апетит, тежест в гясното подреброе, метеоризъм).

Б. Ехографски данни (наличие и размери на хепатомегалия).

В. Биохимични показатели (ALT и Т BIL).

Г. Имунологични показатели (анти-HAV IgM).

Резултатите представяме в табл. 2.

На шестия месец от изписването само при 9 преболедували от ВХА персистирант клас IgM антителата към HAV. Дванадесет са с раздвижени стойности на ALT, при тях е налице и лекостепенна хепатомегалия. Въз основа на това можем да приемем, че при 12 (8.7%) от проследените се наблюдава затегната реконвалесценция.

Проследихме динамиката на ALT в реконвалесцентния период. Резултатите показват, че пълно нормализиране на аминотрансферазната активност настъпва едва след третия до шестия месец от дехоспитализацията, както е показано на фиг. 4.

Заклучение

Детайлното проучване на атипичните форми на ВХА и неговата реконвалесценция е в пряка връзка с превенцията на заболяването. Това дава възможност за изграждане на ефективна стратегия за ограничаването и евентуалната ликвидация на вирусния хепатит А.

Литература

- Петров А.*, Цонева А.*, Николов В.* Атанасова М.***, Калчинова З.*, Бойкинова О.*, Балтаджиев И.*, Георгиева Х.*, Тодоров Г.* – Клинико-лабораторни и серологични аспекти на епидемията от вирусен хепатит А в Пловдивски регион (2005- 2006). IV Национален Конгрес по Клинична микробиология, 6-8. април 2006, Пловдив. *Infectology* XLII, Supl. I, 2006; pp. 138-141.
- Балаян М. Вирусный гепатит А/Всес. н.-и. ин-т. мед. и медико-техн. информации. – М., 1983.
- Блюгер А., Новицкий И. Вирусные гепатиты – 1988.
- Диков И., „Остри вирусни хепатити – поведение в доболничната помощ“. *Лекарска практика* 2002; 4.
- Червенякова Т. Патогенеза и терапия на ОБХ с фекално-орален м-м на предаване. III-та Нац. конф. по инф. болести-Варна, 13-15. 10. 2006.
- Genev G., Petrov A., Iotchev St., Etiology of Acute Virus Hepatitis in Children and Adults. 6 th International Congress for Infectious Diseases. Prague, Czech Republic, April 26-30, 1994; 649.
- HEPATOLOGY 2003; 38:599-612. Viral Hepatitis A.
- Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992;10 Suppl 1:S15-7. Review.
- Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clin Chem* 1997 Aug; 43(8 Pt 2):1494-9. Review.
- Maier K, Gabriel P, Koscielniak E, Stierhof YD, Wiedmann KH, Flehmig B, Vallbracht A. Human gamma interferon production by cytotoxic T lymphocytes sensitized during hepatitis A virus infection. *J Virol* 1988 Oct; 62(10):3756-63.
- Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology* 2006 Feb; 43(2 Suppl 1):S164-72. Review.
- Normann A, Jung C, Vallbracht A, Flehmig B. Time course of hepatitis A viremia and viral load in the blood of human hepatitis A patients. *Klinik fur Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitat Tubingen, Tubingen, Germany. J Med Virol* 2004 Jan; 72(1):10-6.
- Sainokami S, Abe K, Ishikawa K, Suzuki K. Influence of load of hepatitis A virus on disease severity and its relationship with clinical manifestations in patients with hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 Aug; 20(8):1165-75.
- Uchaikin VF, Kaganov BS, Kovalev OB, Karenyi IuV, Konev VA, Stepanov AN, Syr'eva TN, Chaplygina GV. [The clinical picture, course and outcome of viral hepatitis A in children with chronic HBV infection] *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1993 May-Jun; (3):Oct;93(7):745-51.
- Vallbracht A, Fleischer B. Immune pathogenesis of hepatitis A. *Arch Virol Suppl* 1992; 4:3-4.
- Vatev N., Atanasova M., Stoilova Y., Chervenakova T., Troyancheva M. „Seroprevalence of hepatitis A viral infection in Plovdiv, Bulgaria“. *Folia medica*, T. LI, 1/2009; 70-73.