

## Dinamika biokemijskih parametara tijekom akutnog A hepatitisa s ranijom i bez ranije HBV infekcije i tijekom akutnog B hepatitisa

Beatrica Kurbel i Mira Miling

Odjel za zarazne bolesti Opće bolnice Osijek

Izvorni znanstveni rad

U D K 616.36-002

Prispjelo: 24. svibnja 1988.

Učinjena je regresiona analiza dinamike serumskih transaminaza (ALT i AST) te bilirubina u 50 bolesnika s imunološki verificiranim akutnim A hepatitisom i ranijom infekcijom hepatitis B virusom (HBV). Kontrolna grupa od 50 bolesnika s A hepatitisom bez ranije HBV infekcije formirana je metodom vezanih parova po spolu i dobi. Dodatnu kontrolnu grupu je činilo 77 bolesnika s akutnim B hepatitisom nekompliciranog toka bolesti. Linearne i kubne korelacije AST, ALT i bilirubina s trajanjem bolesti, računane na osnovu više stotina mjerenja, bile su značajne u sve tri grupe ( $p < 0.01$ ).

Izračunate krivulje pokazuju sporiju regresiju promatranih parametara u bolesnika s ranijom HBV infekcijom i A hepatitisom u odnosu na one s A hepa-

titisom bez ranije HBV infekcije. Regresione krivulje bolesnika s akutnim B hepatitisom su pokazale izrazito više inicijalne vrijednosti i izrazito sporiji oporavak od obje grupe bolesnika s A hepatitisom.

Takvo kretanje biokemijskih parametara dovelo je do značajno duže hospitalizacije bolesnika s A hepatitisom i ranijom HBV infekcijom od onih bez ranije HBV infekcije ( $p < 0.01$ ). Najduže su liječeni bolesnici s akutnim B hepatitisom.

U zaključku se može reći da je svaka od tri promatrane grupe bolesnika pokazala različitu dinamiku oporavka oštećenja jetrenog parenhima, što ukazuje da ranija HBV infekcija može i bez nastanka kroničnog jetrenog oboljenja smanjiti otpornost jetre na infekciju virusom A hepatitisa.

**Ključne riječi:** akutni A hepatitis, akutni B hepatitis, biokemijski parametri, HBV infekcija

Rezultati intenzivnih istraživanja virusnog hepatitisa zadnjih desetljeća omogućili su bolje razlučivanje pojedinih virusa u etiologiji i patogenezi ovog oboljenja.

Zahvaljujući radovima S. Krugmana iz 1967. godine, klinički i epidemiološki razlikujemo dva tipa akutnog virusnog hepatitisa, A i B.<sup>11</sup> Određivanje imunoloških markera virusa A (HAV) i B hepatitisa (HBV) i seroloških testova na citomegalu i Epstein-Barr virus dalo je u kliničkoj praksi točnija saznanja o ranije samo pretpostavljenom udjelu bolesnika s non A non B hepatitisom.<sup>8</sup>

Pojava kroničnog jetrenog oboljenja javlja se u bolesnika s B hepatitisom koji mogu, ali ne moraju, imati i istovremenu infekciju s defektnim virusom D hepatitisa (HVD).<sup>3,5,6</sup> Većina bolesnika s B hepatitisom ne razvija kronični oblik bolesti, no ostaje otvoreno pitanje da li je i uolikoj mjeri jetra nakon preboljelog akutnog hepatitisa vulnerabilnija na oštećenja egzogenim noksama u što spadaju i kasnije infekcije hepatotropnim virusima.<sup>3</sup>

Cilj istraživanja je bila procjena utjecaja ranije HBV infekcije na tijek akutnog virusnog A hepatitisa. Uspoređivani su bolesnici s akutnim A hepatitisom bez znakova ranije HBV infekcije, bolesnici s ranijom HBV infekcijom i akutnim A hepatitisom, te bolesnici s akutnim B hepatitisom. U kretanju serumskih transaminaza (ALT i AST) i bilirubina tijekom trajanja bolesti tražene su značajke koje razlikuju promatrane skupine bolesnika. Razine bilirubina i transaminaza su kao važni pokazatelji oštećenja jetrenog parenhima prepoznati još u vrijeme kada nisu postojala nikakva saznanja o etiologiji akutnog hepatitisa,<sup>1</sup> te je nedvojbeno utvrđena međuzavisnost kliničke slike,

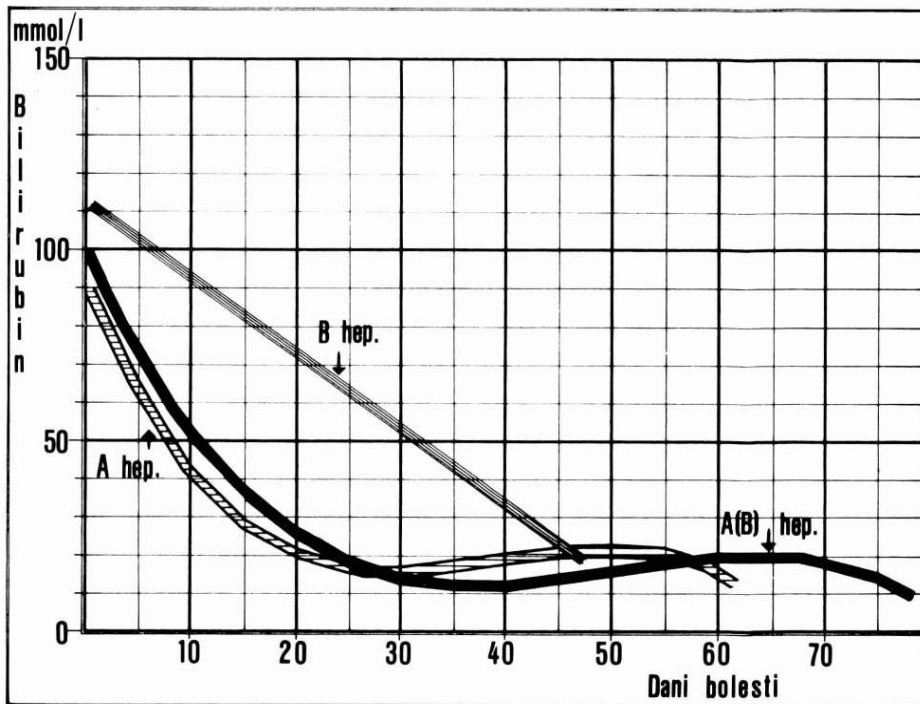
biokemijskih parametara i mogućnosti izolacije virusa u tkivnoj kulturi<sup>2</sup> te patohistološkog nalaza jetrenog tkiva.<sup>4</sup>

### BOLESNICI I METODE

Iz skupine bolesnika s akutnim A hepatitisom, liječenih na Odjelu za zarazne bolesti Opće bolnice Osijek tijekom 1985. i 1986. godine, izdvojena je grupa od 50 bolesnika s imunološkim znakovima ranije preboljele HBV infekcije i bez nalaza kroničnog jetrenog oštećenja. Jednako velika kontrolna grupa bolesnika s akutnim A hepatitisom, bez znakova ranije HBV infekcije, izdvojena je metodom vezanih parova po spolu i dobi, pa je jednake dobne i spolne strukture kao i promatrana grupa. Potreba za drugom kontrolnom grupom, koja se sastojala od bolesnika s nekompliciranim akutnim B hepatitisom, nametnula se tijekom rada. Nju je činilo 77 bolesnika odabranih metodom slučajnog uzorka iz skupine bolesnika liječenih zbog akutnog B hepatitisa. Na taj su način izdvojene skupine bolesnika dovoljno velike za statističku obradu regresionim metodama.

Bolesnici sve tri promatrane grupe su hospitalizirani u istom vremenskom periodu, podvrgnuti jednakim laboratorijskim i kliničkim pretragama, te po jednakim kriterijima pušteni na kućnu njegu.

Dijagnoza akutnog A hepatitisa je potvrđivana nalazom IgM anti HAV antitijela u serumu. Režidualna antitijela B hepatitisa govorila su za ranije preležanu infekciju. Dijagnoza akutnog B hepatitisa postavljana je na osnovu nalaza HBs antigenemije i nalaza ranih antitijela na HBV.



GRAFIKON 1

Korelacija razine serumskog bilirubina s trajanjem bolesti u skupini bolesnika s A hepatitisom i ranijom HBV infekcijom (A(B) hep.), bez ranije HBV infekcije (A hep.) i u skupini bolesnika s akutnim B hepatitisom (B hep.).

Imunološki markeri virusnog hepatitisa su određivani u imunološkom laboratoriju Klinike za zarazne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu. Uzorak krvi za virusne markere je uziman prvog dana boravka na Odjelu. Vrijednosti ALT, AST i bilirubina su određivani u Odjelu za medicinsku biokemiju Opće bolnice Osijek.

Vrijednosti biokemijskih parametara su korelirane s trajanjem bolesti. Linearne i kubne korelacije su računane metodom sume najmanjih kvadrata na osobnom računalu Sinclair QL, za ovu priliku posebno pisanim programom. Računato je na osnovu 207 mjerenja u promatranoj skupini, 178 u kontrolnoj s akutnim A hepatitisom, te 375 mjerenja u kontrolnoj s akutnim B hepatitisom. Dobijene korelacije, koje su značajnošću i oblikom najbolje odgovarale obliku izvornih podataka, nacrtane su programom poslovne grafike »Easel« za Sinclair QL.

## REZULTATI

U svih bolesnika promatrane i kontrolne skupine s akutnim A hepatitisom nađena su IgM anti HAV antitijela. U promatranoj grupi ranija HBV infekcija je utvrđena nalazom rezidualnih antitijela. Svi promatrani bolesnici su razvili anti HBc.

U svih bolesnika kontrolne skupine s akutnim B hepatitisom nedostajala su IgM anti HAV antitijela. U 43% bolesnika nađena su rezidualna anti HAV antitijela, u 93% bolesnika postojala je HBs antigenemija, a u 38% HBe antigenemija. Tijekom bolesti svi su bolesnici razvili anti HBc antitijela.

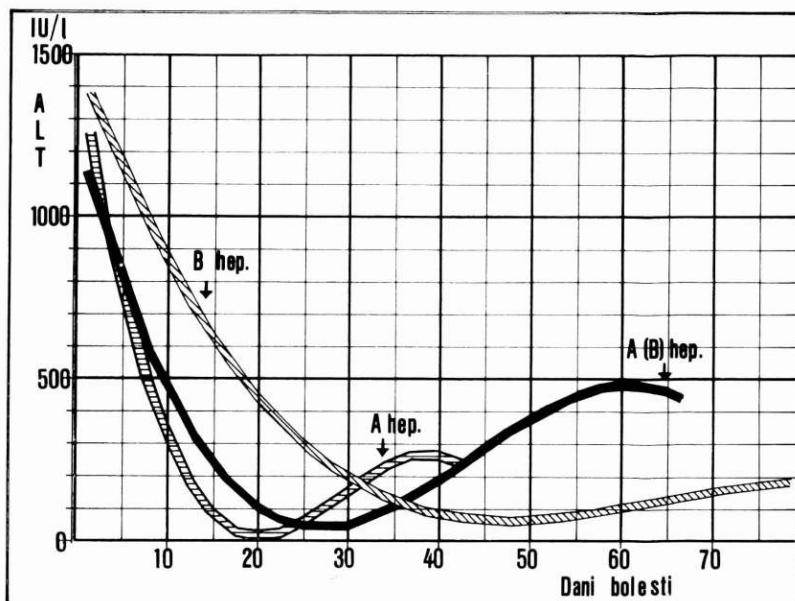
Na grafikonu 1. prikazane su korelacije vrijednosti serumskog bilirubina s trajanjem bolesti u proma-

tranoj i dvije kontrolne grupe. U grupi bolesnika s akutnim B hepatitisom vrijednosti bilirubina su pokazale značajnu linearnu korelaciju s trajanjem bolesti ( $r = -0.37$ ). Iz **grafikona 1.** je vidljivo da ova skupina bolesnika ima najviše inicijalne vrijednosti bilirubina s najsporijom normalizacijom razine.

U preostale dvije grupe bolesnika s akutnim A hepatitisom utvrđena je značajna kubna korelacija karakterizirana brzim oporavkom povišenih početnih vrijednosti i blagim ponovnim porastom u kasnijem toku bolesti. Dok regresiona krivulja vrijednosti bilirubina bolesnika s A hepatitisom, bez ranije HBV infekcije, dostiže normalne vrijednosti oko 25. dana bolesti, u promatranoj skupini se to dešava oko 35. dana. U skupini bolesnika s B hepatitisom do normalizacije dolazi oko 50. dana po pojavi prvih simptoma bolesti. Indeksi korelacije su bili značajni: za promatranu skupinu s ranijom HBV infekcijom 0.52, a za kontrolnu grupu bez ranije HBV infekcije 0.54. Iz **grafikona 1.** je vidljivo da krivulja oporavka bolesnika s ranijom HBV infekcijom počinje višim inicijalnim vrijednostima i kasni u normalizaciji vrijednosti u odnosu na krivulju kontrolne skupine bez ranije HBV infekcije.

Na **grafikonu 2.** prikazane su korelacije vrijednosti ALT i trajanja bolesti u promatranoj i dvije kontrolne skupine. Sve tri promatrane skupine bolesnika su pokazale značajne kubne korelacije vrijednosti ALT s trajanjem oboljenja. Indeksi korelacije su bili: za bolesnike s B hepatitisom 0.655, s A hepatitisom i raniju HBV infekciju 0.69 i za bolesnika s A hepatitisom bez ranije HBV infekcije 0.71.

Iz **grafikona 2.** je vidljivo da krivulja bolesnika s akutnim B hepatitisom polazi od najviših inicijalnih vrijednosti i protrahiranog je toka.



GRAFIKON 2.

Korelacija razine ALT s trajanjem bolesti u skupini bolesnika s A hepatitisom i ranijom HBV infekcijom (A(B) hep.), bez ranije HBV infekcije (A hep.) i u skupini bolesnika s akutnim B hepatitisom (B hep.).

Regresione krivulje obadviye grupe bolesnika s A hepatitisom su karakterizirane nešto nižim početnim vrijednostima, strmim oporavkom, te ponovnim porastom u daljnjem toku. U bolesnika bez ranije HBV infekcije, početne vrijednosti krivulje su nešto više, gotovo kao u bolesnika s B hepatitisom, ali je pad krivulje izrazito strm, s tek naznačenim naknadnim porastom.

U bolesnika s ranijom HBV infekcijom krivulja pokazuje najniže početne vrijednosti, koje polaganije padaju i dolazi do izrazitijeg naknadnog porasta.

Na grafikonu 3. prikazane su korelacije vrijednosti AST i trajanja bolesti. Indeksi korelacije su bili: 0,557 za bolesnike s B hepatitisom, 0,57 za bolesnike s A hepatitisom i ranijom HBV infekcijom, te 0,58 za bolesnike bez ranije HBV infekcije.

Iz grafikona 3. je vidljivo da krivulje korelacije slijede tok sličan krivuljama ALT i trajanju bolesti na grafikonu 2. Najviše početne vrijednosti su u bolesnika s B hepatitisom, koji su karakterizirani i najsporijim oporavkom. Bolesnici s A hepatitisom bez ranije HBV infekcije imaju visoke početne vrijednosti, brzi oporavak i nenaglašeni naknadni porast krivulje AST. Bolesnici s A hepatitisom i ranijom HBV infekcijom imaju nešto niže početne vrijednosti, usporeni oporavak i naglašeni naknadni porast krivulje AST.

Takvo kretanje biokemijskih parametara dovelo je i do razlika u trajanju bolničkog liječenja. Bolesnici s akutnim B hepatitisom su prosječno boravili 35,5 dana, uz SD 14,6, dok su bolesnici s A hepatitisom bez ranije HBV infekcije boravili prosječno 22,9 dana, uz SD 6,3 ( $t = 6,67, p < 0,01$ ). Promatrana grupa bolesnika s A hepatitisom i ranijom HBV infekcijom boravila je prosječno 29,7 dana, uz SD 14,2. Njihov boravak je bio značajno duži no boravak bolesnika s A hepatitisom bez ranije HBV infekcije ( $t = 3,09, p < 0,01$ ) i kraći od boravka bolesnika s B hepatitisom ( $t = 2,25, p < 0,05$ ).

## RASPRAVA

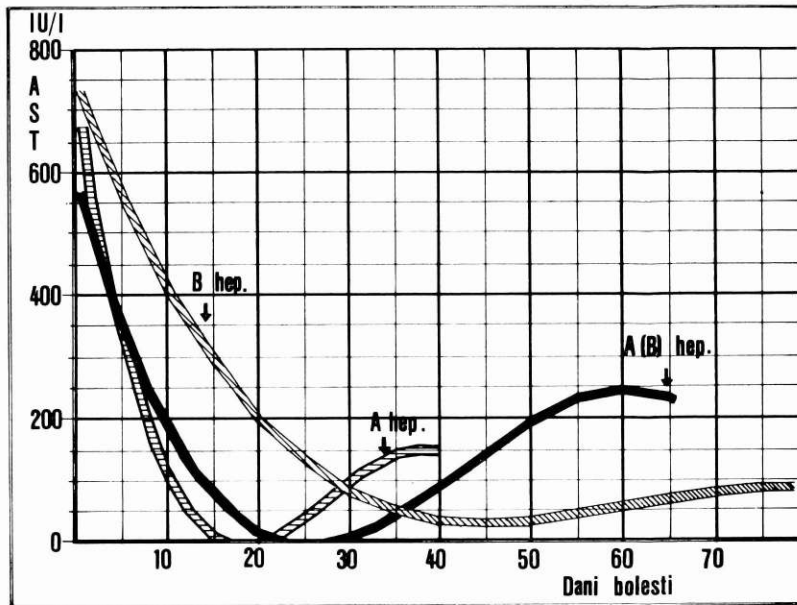
Određivanje antigena HBV i antitijela na HBV i HAV omogućilo je postavljanje etiološke dijagnoze hepatitisa.

U promatranoj grupi bolesnika s A hepatitisom i ranijom HBV infekcijom niti jedan nema u anamnezi podatke o ranije preboljeloj žutici, te se može pretpostaviti da se u većine radilo o asimptomatskom B hepatitisu rane dobi, kada je i postotak kroničnih nosilaca viši.<sup>11</sup>

U konkretnoj skupini bolesnika s akutnim B hepatitisom nađena su rezidualna antitijela ranije HAV infekcije u 43% slučajeva. Stupanj prokuženosti odraslog pučanstva virusom A hepatitisa može u razvijenim zemljama doseći i do 70%.<sup>11</sup>

U studiji nije bilo moguće pratiti serokonverziju antigena antitijelima jer su u velikoj većini bolesnika imunološki markeri samo jednokratno određivani na početku liječenja.

Tok oboljenja je prosuđivan na osnovu kretanja vrijednosti promatranih biokemijskih parametara jerenog oštećenja, za koje je, posebice transaminaze, brojnim studijama utvrđeno da odražavaju razvoj bolesti i u velikoj mjeri prate imunološka zbivanja u virusnom hepatitisu.<sup>7, 12</sup> Neke studije su za procjenu težine oboljenja koristili prosječne vrijednosti transaminaza tijekom hospitalizacije,<sup>9, 10</sup> druge su koristile vršne vrijednosti,<sup>6</sup> a ponekad su zaključci izvođeni na osnovu dinamike transaminaza za svakog bolesnika posebno.<sup>4, 5, 7</sup> Kako prva dva pristupa otežavaju sagledavanje dinamike biokemijskih parametara tijekom bolesti, a treći pristup daje nedostatne podatke za procjenu statističke značajnosti opažene dinamike, u ovoj studiji smo se odlučili za primjenu metoda regresivne analize. Pri tome su zajedno promatrana sva mjerenja biokemijskih parametara u pojedinoj skupini bolesnika i korelirana s trajanjem bolesti. Tako dobivene krivulje odražavaju oblik podataka svih mje-



GRAFIKON 3.

Korelacija razine AST s trajanjem bolesti u skupini bolesnika s A hepatitisom i ranijom HBV infekcijom (A(B) hep.), bez ranije HBV infekcije (A hep.) i u skupini bolesnika s akutnim B hepatitisom (B hep.).

renja provedenih u pojedinoj grupi, a ne prosječni tijek oboljenja nekog »tipičnog bolesnika«.

Mjera značajnosti su bili indeksi korelacije kubnih regresija odnosno koeficijent linearne korelacije. Kako su korelacije računane na osnovu velikih brojeva parova (svi uzorci veći od 120), sve prikazane korelacije su značajne na razini  $p < 0.01$ .

Detaljna analiza izvornih podataka pruža nam mogućnost interpretacije naknadnog porasta regresionih krivulja biokemijskih parametara u kasnijem toku bolesti. Brzi pad vrijednosti, opažen u početku bolesti, rezultat je oporavka svih bolesnika unutar promatrane grupe čije biokemijske vrijednosti dovode regresionu krivulju unutar raspona normalnih vrijednosti. Bolesnici s normaliziranim nalazima odlaze na kućnu njegu i izostaje njihov doprinos daljnjem toku regresione krivulje, pa do većeg izražaja dolazi manjina bolesnika s još uvijek povišenim vrijednostima. Njihove biokemijske kontrole određuju veličinu, položaj i oblik naknadnog porasta krivulje. Iz visine naknadnih porasta regresionih krivulja vidljiva je visina biokemijskih parametara tog malog broja bolesnika u kojih su bile neophodne kontrole 50 i više dana i od početka bolesti. Tako je u 5 bolesnika (10%) s akutnim A hepatitisom i ranijom HBV infekcijom došlo do rekrudescence oko 45. dana bolesti, što je dovelo do naknadnog porasta regresione krivulje, više za ALT i nešto manje AST.

Kao što je iz grafikona vidljivo, najniži naknadni porast (zbog 2 bolesnika ili 4%) imale su regresione krivulje bolesnika s akutnim A hepatitisom bez ranije HBV infekcije. Regresione krivulje biokemijskih parametara bolesnika s akutnim B hepatitisom su bile toliko prolongiranog toka da su se tek oko 45. dana našle unutar normalnih vrijednosti, što je i dovelo do značajno duže hospitalizacije tih bolesnika.

Po visini indeksa korelacije može se zaključiti da je je ALT od svih promatranih parametara najbolje korelirao s trajanjem oboljenja, što indirektno uka-

zuje da je ALT vjerojatno najpouzdaniji biokemijski parametar jetrenog oštećenja u akutnom virusnom hepatitisu dostupan u rutinskoj praksi. Pri tome treba istaći da su regresione krivulje AST bile oblikom potpuno komplementarne ALT, samo s nižim vrijednostima.

Dobivene korelacije ukazuju da u bolesnika bez ranije HBV infekcije susret s virusom A hepatitisa dovodi do oštećenja velikog broja hepatocita, što izrazi to povisuje razinu ALT i AST, te indirektno bilirubin preko smanjenja jetrene funkcije, nakon čega slijedi brzi oporavak uz eliminaciju virusa. U bolesnika s ranijom HBV infekcijom opaženi inicijalni porast transaminaza tijekom akutnog A hepatitisa bio je nešto niži. Nejasno je da li bi se to moglo pripisati smanjenju broja hepatocita dostupnih oštećenju nakon prijašnje HBV infekcije. Izraženija razlika između ove dvije skupine bolesnika je vidljiva u usporenoj normalizaciji krivulja ALT, AST i bilirubina u bolesnika s A hepatitisom i ranijom HBV infekcijom.

#### LITERATURA

1. Bang NU, Rueggsegger P, Ley AB, LaDue JS. Detection of hepatic carriers by serum glutamic oxalacetic transaminase activity. *JAMA* 1959; 171:2303-6.
2. Boggs JD, Melnick JL, Conrad ME, Felsher BF. Viral hepatitis: clinical and tissue culture studies. *JAMA* 1970; 214:1041-6.
3. Caredda F, Rossi E, d'Arminio Monforte A, Zampini L, Re T, Meroni B, Moroni M. Hepatitis B virus associated coinfection with Delta agent: indistinguishable disease with different outcome. *J Infect Dis* 1985; 151:925-9.
4. Dienstag JL, Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Boggs JD, Conrad ME. Faecal shedding of hepatitis A antigen. *Lancet* 1975; 1:765-7.
5. Gmelin K, Roogendorf M, Schlipkoter U, Theilmann L, Bommer J, Kommerell B, Deinhardt F. Delta infection in a hemodialysed patient. *J Infect Dis* 1985; 151:374.
6. Hadžić N, Candrić J, Vucelić B, Juričić M, Dubravčić D. Učesta lost delta antitijela u bolesnika s HBsAg pozitivnom kroničnom bolešću jetre. *Liječ Vjesn* 1986; 108:360-2.
7. Mao JS, Yu PH, Ding ZS, Chen NL, Huang BZ, Xie RY, Cha SA. Patterns of shedding of hepatitis A virus antigen in feces and of antibody responses in patients with naturally acquired type I hepatitis. *J Infect Dis* 1980; 142:654-9.

8. Mathiesen LR, Skinoj P, Nielsen JO, Purcell RH, Wong D, Ranek L. Hepatitis type A, B, and non A non B in fulminant hepatitis. Gut 1980; 21:72—6.

9. McMahon BJ, Heyward WL, Bender TR, Murphy BL, Schreeder MT, Maynard JE. A prospective study of hepatitis B virus serologic markers and liver enzymes. J Infect Dis 1980; 142:772.

10. Palmović D. Akutni virusni hepatitis u trudnoći. Rezultati prospektivne obrade 99 trudnica. Liječ Vjesn 1986. 108:296—300.

11. Sherlock S. Landmarks in viral hepatitis. JAMA 1984, 252:402—6.

12. Thomas HC, Pignatelli M, Scully LJ. Viruses and immune reactions in the liver. Scand J Gastroenterol 1985; 20(Suppl 114):105—16.

## Abstract

### PATTERNS OF THE BIOCHEMICAL PARAMETRES IN THE COURSE OF ACUTE A HEPATITIS WITH AND WITHOUT PREVIOUS HEPATITIS B VIRUS INFECTION AND DURING THE ACUTE B HEPATITIS

Beatrica Kurbel and Mira Miling

Department of Infectious Diseases, General Hospital Osijek

Dynamics of the serum transaminases (ALT and AST) and bilirubin levels in a group of 50 patients with immunologically verified acute viral A hepatitis and previous infection by hepatitis B virus (HBV) have been analysed by methods of regression. The control group of age and sex matched pairs consisted of patients with acute A hepatitis without previous HBV infection. An additional control group consisted of 77 patients with uncomplicated acute B hepatitis. Linear and cubic correlations between AST, ALT and bilirubin and the duration of illness, calculated on the basis of several hundred measurements, were significant in each group at the level  $p < 0.01$ .

Calculated curves of regression have shown a delayed normalisation of the observed parametres among patients with the acute A hepatitis and previous HBV infection, when compared to those with A hepatitis without previous HBV infection. Acute B hepatitis patients had much higher initial values and much slower normalisation than both hepatitis A groups.

These dynamics have resulted in significantly longer hospital stay for A hepatitis patients with previous HBV infection, when compared to those without previous HBV infection ( $p < 0.01$ ), but shorter than for acute B hepatitis patients.

It can be concluded that each of the three observed groups of patients with the acute viral hepatitis has displayed a different pattern of the biochemical parametres' dynamic. This suggests that a previous HBV infection can even without the development of a chronic liver disease make liver less resistant to the infection by hepatitis A virus.

**Key words:** acute A hepatitis, acute B hepatitis, biochemical parametres, HBV infection

**Received:** May 24, 1988