ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

ОСТРИ ХЕПАТИТИ С ДРУГИ ЕТИОЛОГИЧНИ АГЕНТИ С ХЕПАТОТРОПНО ДЕЙСТВИЕ

И. Диков[1], Г. Попов[1], В. Ковальова[2], К. Плочев[1] и М. Милков[1]

[1]Клиника по инфекциозни, паразитни и тропически болести, ВМА – София

[2]Център по военна епидемиология и хигиена

ACUTE HEPATITIDES WITH OTHER ETIOLOGICAL AGENTS WITH HEPATOTROPIC ACTION

I. Dikov[1], G. Popov[1], V. Kovalyova[2], K. Plochev[1] and M. Milkov[1]

[1]Clinic of Infectious, Parasitic and Tropical Diseases, MMA – Sofia

[2]Center of Military Epidemiology and Hygiene

Резюме:

По литературни данни се приема, че около 5-10% от острите инфекциозни хепатити са с друга етиология извън хепатитните вируси A, B, C, D и E. Цел на проучването е да се установи честотата на тези хепатити в Клиниката по инфекциозни паразитни и тропически болести (КИПТБ) към ВМА – София. Всички хоспитализирани болни в КИПТБ за периода 01.01.2007 г. до 30.09.2008 г. (21 месеца) с диагноза ОВХ са изследвани вирусологично серологично за хепатитни маркери, EBV, CMV, VZV, R. Burneti, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Adenovirus, Borrelia Burgdorferi. От 146 приети болни за периода при 37 (25%) е установена друга етиология на ВХ, както следва: ОВХ с EBV етиология при 20, CMV хепатит – 8, херпес зостерен хепатит – 2, паротитен хепатит – 5, рикетсиен хепатит – 1, и микоплазмен хепатит – 1. При девет болни (24%) е налице смесена инфекция – най-често CMV с друг агент. При 26 болни чернодробната лезия протича с аниктерна форма на хепатит и с лека клинична еволюция. При болни, постъпващи с диагноза ОВХ и с негативна серология за хепатитните маркери A, B, C, D и E, е наложително да се търси друга етиология. Това има диагностично, терапевтично и прогностично значение.

Ключови думи: остри хепатити, инфекциозна мононуклеоза, EBV, CMV, VZV, микоплазма

Адрес за кореспонденция: *Проф. Иван Диков, Клиника по инфекциозни, паразитни и тропически болести, ВМА, ул. „Св. Г. Софийски" № 3, 1606 София*

Summary:

According to literature data, roughly 5 to 10% of acute infectious hepatitides are with etiology other than hepatitis viruses A, B, C, D and E. Purpose of the investigation was to determine the frequency of these hepatitides in the Clinic of Infectious, Parasitic and Tropical Diseases (KIPTD), MMA, Sofia. All patients in the KIPTD for the period 01.01.2007 to 30.09.2008 (21 months) with diagnosis acute viral hepatitis were virologically investigated for serological hepatitis markers, EBV, CMV, VZV, R. Burnetti, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Adenovirus, Borrelia Burgdorferi. Of 146 hospitalized patients for the period, 37 (25%) were with other etiology of viral hepatitis as follows: acute hepatitis with EBV origin – 20, CMV hepatitis – 8, Herpes zoster hepatitis – 2, mumps hepatitis – 5, Rickettsia hepatitis – 1 and Mycoplasma hepatitis – 1. In nine patients (24%), there were mixed infections – mostly CMV with other agents. In 26 patients, the liver lesion revealed anicteric form of hepatitis with mild clinical evolution. In the patients hospitalized with diagnosis acute viral

hepatitis and negative serology for hepatitis markers A, B, C, D and E, it is necessary to look for other etiology. This is important for diagnosis, therapy and prognosis of acute infectious hepatitis.

Key words: acute hepatitis, infectious mononucleosis, EBV, CMV, VZV, Mycoplasma

Address for correspondence: *Prof. Ivan Dikov, M. D., Clinic of Infectious, Parasitic and Tropical Diseases, MMA, 3, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1606 Sofia*

Хепатитните вируси A, B, C, D и E са най-честите причинители на остри хепатити. Според съвременни данни те са етиологични агенти при 90-95% от всички остри вирусни хепатити (ОВХ) [1, 5, 10, 12, 13, 21, 22]. В останалата част от ОВХ причинителите са други вируси, бактерии, рикетсии, хламидии, микоплазми и гъби [5, 12, 21, 22].

Целта на настоящата работа бе да проучим честотата на тези ОВХ, техните клинични особености и еволюция.

Материал и методи

За периода от 01.01.2007 г. до 30.09.2008 г. (21 месеца) всички болни, хоспитализирани в Клиниката по инфекциозни, паразитни и тропически болести (КИПТБ), ВМА – София, с насочваща диагноза ОВХ, бяха изследвани веднага след постъпването си за хепатитни маркери A, B, C, D и E. При тези от болните, при които те не бяха установени, вирусологичното изследване продължи в следния ред:

1. CMV, EBV, HSV, VZV
2. R. Burnetti
3. Chlamydia trachomatis et pneumoniae
4. Mycoplasma pneumoniae
5. Parvovirus
6. Adenovirus.

Изследванията бяха проведени по ELISA за хепатитни маркери с ETI-IgMK-plus; за R. Burnetti с IgM-IgG Virion-Serion, за AV – HYCOR – Novatech, за CMV – IgM-Human, за EBV-ETI-reversal Sorin, за Chlamydia – Novatech.

Резултати

През визирания период са хоспитализирани общо 146 болни с диагноза ОВХ. От тях 106 са изписани с диагноза ОВХ от хепатитни вируси, както следва: ОВХ тип А – 45 болни, ОВХ тип В – 36 болни, ОВХ тип В + D – 1 болен, ОВХ тип В и А – 3 болни, ОВХ тип В и С – 3 болни. HCV инфекция: ОВХ тип С – 13 болни, ХВХ тип С – 2 болни, HCV инфекция и чернодробна цироза – 1 болен, HCV инфекция и R. Burnetti – 1 болен, ОВХ тип Е – 1 болен. Трима пациенти са изписани с диагноза остър токсичен хепатит.

При 37 (25%) болни бяха установени други етиологични агенти, както следва (табл. 1).

На табл. 2 са представени само хепатитите при инфекциозна мононуклеоза с EBV етиология.

Таблица 1. Други видове остри хепатити (01.01.2007-30.09.2008)

Вид на хепатита	*Брой болни*	*Процент*
ОВХ с EBV етиология*	20	54%
– Инфекциозна мононуклеоза	19	51%
– само EBV-положителни	14	38%
– EBV + CMV-положителни	3	8%
– EBV + Mycoplasma pneumoniae-положителни	2	5%
– Без инфекциозна мононуклеоза	1	3%
– EBV + CMV-положителен	1	3%
ОВХ с CMV етиология	8	22%
– само CMV-положителни	5	13%
– CMV + Mycoplasma pneumoniae	1	3%
– CMV + Borrelia Burgdorferi	1	3%
– CMV + Enterovirus	1	3%
ОВХ с VZV етиология	2	5%
ОВХ с паротитна етиология	5	13%
ОВХ с Mycoplasma pneumoniae етиология	1	3%
ОВХ с R. conori етиология	1	3%
ОБЩО ОСТРИ ХЕПАТИТИ	37	100%

*Имахме трима болни с EBV инфекция без данни за ОВХ, като един от тях беше с клинични и лабораторни данни за инфекциозна мононуклеоза.

Таблица 2. Мононуклеозни хепатити

Показатели	*Брой болни*
Мъже/жени	14/5
Средна възраст	21.6 г. (16-29 г.)
Фебрилитет	18
Астено-адинамичен синдром	16
Горнодиспептичен синдром	8
Фарингит	18
Тонзилит с налепи	9
Лимфонодулопатия	12
Обрив	3
Хепатомегалия/спленомегалия	18/18
Плазматизация на моноядрените клетки	19
УЗТ (при 13 изследвани) хепатомегалия/спленомегалия	12/10
Общ билирубин – нормален	17
АСАТ повишен I изследване → II изследване	15 → 12
ALAT повишен I изследване → II изследване	18 → 15
Алкална фосфатаза I изследване → II изследване	14 → 12
GGTP I изследване → II изследване	14 → 13
Среден срок за нормализиране (при 10 болни)	9.8 дни
Позитивна серология за анти-VCA-EBV-IgM	19

I. Болни с установена EBV инфекция

1. Болни с клинична картина на инфекциозна мононуклеоза и хепатит – т.нар. мононуклеозен хепатит – това са 19 болни (табл. 1, 2), 14 мъже и 5 жени, на възраст от 16 до 29 години, средна възраст 21.6 г. При всички са налице симптомите на инфекциозна мононуклеоза: фебрилитет, обща отпадналост, болки в гърлото, изразена ангина при 9 болни с налепи по тонзилите, лимфонодулопатия при 12 болни със засягане на субмандибуларните и шийните лимфни възли (при 3 болни генерализирана лимфонодулопатия), хепатомегалия при 18 болни, спленомегалия при 18 болни. При всички хемограмата беше с данни за плазматизация на моноядрените клетки в различна степен.

Клинични данни за съучастие на черния дроб с горнодиспептичен синдром (гадене, повръщане при 8 болни, като при 5 от тях беше доста изразен). Иктерът липсваше при 17 болни, като общият билирубин беше в нормални стойности при 17 от тях, а при 2 – повишен. Ензимната активност беше повишена при всички болни от два до десет пъти. Средният срок за нормализиране на СТА беше 9.8 дни (6-14 дни).

УЗТ обективизира хепатоспленомегалията при 12 от изследваните 13 болни, а спленомегалията – при 10.

При всички болни бяха изследвани холестазните ензими. Алкалната фосфатаза беше повишена при 14 болни от два до пет пъти, нормална – при пет болни. ГГТП беше повишена при 14 болни от 3 до 8 пъти, нормална – при пет болни.

При всички болни серологичните вирусологични изследвания дават позитивен резултат за анти-VCA-EBV антитела от клас IgM, като при седем болни те са във високи стойности. При четиринадесет болни серологичните вирусологични изследвания за други етиологични вирусни агенти, както и за рикетсии са негативни.

Въз основа на тези данни приемаме, че при дванадесетте болни е налице остър мононуклеозен хепатит, като при 17 той е в аниктерна форма. Еволюцията му е лека при 12 болни, при 4 – по-продължителна, без да можем да кажем с какъв срок поради това, че не можахме да проследим болните. Тези наши данни съвпадат с литературните, където се посочва леко засягане на черния дроб в хода на инфекциозната мононуклеоза [1, 5, 8, 10, 12, 14]. Предишни наши изследвания [6] показват наличие на иктер при 1/3 от болните и също при толкова средно тежка форма на протичане (1993-1996 г.). Макар и като единични случаи са съобщени и такива с тежко протичане, включително и на фулминантен хепатит с развитие на остра чернодробна некроза и ендогенна хепатална кома (ЕХК) с летален изход [10, 18].

2. EBV инфекция с клинична картина на инфекциозна мононуклеоза, но с позитивна серология за антитела срещу Mycoplasma pneumoniae от клас IgM. Това са двама болни, мъже на 22 и 33 години, които клинично и клиниколабораторно не се различават от гореописаната група, но имат антитела за „прясна" микоплазмена инфекция. Спорен е въпросът дали при тях е налице смесена инфекция с EBV и Mycoplasma pneumoniae, или кръстосана серологична реакция.

3. Трима болни бяха с клинична картина на инфекциозна мононуклеоза и позитивна серология освен за анти-VCA-EBV антитела от клас IgM, но и за анти-CMV антитела от клас IgM. Отдавна е известно, че CMV може да предизвика клинична картина на инфекциозна мононуклеоза – т. нар. mononucleosis like syndrome [1, 5, 10, 14, 15].

През същия период са хоспитализирани други 2 болни с доказана EBV етиология, но без клинични и лабораторни данни за инфекциозна мононуклеоза: един с неясно фебрилно състояние и втори с паротит и EBV инфекция. И при двамата няма данни за хепатит. Същото се отнася и за още един болен с клинична картина на инфекциозна мононуклеоза, но без засягане на черния дроб. При 19/20 (95%) от лекуваните за

периода болни с инфекциозна мононуклеоза са налице данни за остър мононуклеозен хепатит – висока честота, отговаряща на литературните данни за много често съучастие на черния дроб при това заболяване [6, 14]. Има обаче и съобщения за много ниска честота на хепатит при инфекциозна мононуклеоза (доказан с чернодробна биопсия) [21].

II. Болни с установена CMV инфекция

В тази група са включени петима болни, всички мъже на възраст от 30 до 60 г. (средно 49.7 г.). Двама са с предшестваща HCV инфекция. Клинично астеноадинамичен и горнодиспептичен синдром има при трима, един е с фебрилитет. Иктер има при двама, хепатомегалия при 3, а спленомегалия при 3 болни. Общият билирубин е умерено повишен при 2, АСАТ при I изследване – умерено повишен при 3, при изписването – при двама, ALAT – I изследване, доста повишен при 3, при изписването – при двама болни. Алкалната фосфатаза е повишена само при един, ГГТП при двама е силно повишена. Срокът за нормализиране на СТА е средно 11.6 дни, но само за двама болни (при другите двама не е проследен!). УЗТ при всички дава данни за хепатоспленомегалия при двама и за стеатоза при 2 болни. И при петимата серологичното изследване е силно позитивно за анти-CMV антитела от клас IgM, като при двама стойностите са много високи над „cut off". Поради това приемаме, че при тези 4 болни е налице остър вирусен хепатит с CMV етиология. Правят впечатление по-високата възраст и среднотежката форма на протичане при трима от тях (в сравнение с мононуклеозния хепатит). В литературата CMV хепатит е описан по-често в ранната детска възраст [10, 15, 19].

Тук особена група представляват трима болни със серологични данни за CMV и други инфекции: И.П.М., 31-годишен, със серологични данни за CMV инфекция с нарастващи титри в динамика, леко повишени СТА, позитивна серология и за ентеровируси в динамика, ставни и мускулни болки, при данни за имунен дефицит – понижени В-лимфоцити, повишени TCD8. За съжаление по обективни причини не можахме да проследим болния след деветия ден. За нас той остава неясен с вероятна смесена CMV и EV инфекция на фона на имунен дефицит с неуточнен произход.

Болният Н.В.Т., на 26 год., с клинични данни за фебрилитет, адинамия, хепатоспленомегалия, без иктер, с умерено повишени СТА, но доста повишени АФ и ГГТП. Позитивна серология за CMV в нарастващи стойности и Mycoplasma pneumoniae. Приехме, че се касае за смесена инфекция CMV + Mycoplasma pneumoniae, на фона на намалени В-лимфоцити.

Третият болен, Г.А.К., с клинични данни за мултиплена склероза, леко повишени СТА, изразена хепатоспленомегалия, потвърдена с УЗТ (140/124), позитивна серология за CMV във висока стойност и позитивна серология за Borrelia Burgdorferi. Вероятно има CMV инфекция с евентуално чернодробно засягане и възможна невроборелиоза (недоказана поради липса на изследване на ГМТ за антитела срещу Borrelia Burgdorferi).

III. Група на зостерни хепатити

Това са двама болни, при които в хода на херпес зостер се установяват клиниколабораторни данни за повишен общ билирубин, умерено повишени АЛАТ и АСАТ, силно повишени АФ и ГГТП при единия. При двамата тези показатели се нормализират за срок от 8 дни. Те не са свързани с токсично действие от лечението с ацикловир, тъй като са повишени преди започването му. През проучения период в Клиниката са лекувани 19 болни с херпес зостер, следователно чернодробна лезия като зостерен хепатит има при 10% от тях. По литературни данни чернодробно засягане от VZV, специално при херпес зостер, е рядко [5, 10, 11, 12, 20].

IV. Група на паротитни хепатити

През наблюдавания период през Клиниката са преминали 460 болни с епидемичен паротит. При 5 от тях приемаме чернодробна лезия по типа на остър паротитен хепатит, въз основа на клиничните данни за ГДС (при 5 болни), субиктер (3), хепатомегалия (5), спленомегалия (2), леко повишен общ билирубин (2), повишени СТА (5), АФ и ГГТП (4), УЗТ данни за хепатоспленомегалия (5). При всички болни серологичното изследване за хепатитни маркери беше негативно. Еволюцията беше добра, за срок от 14-30 дни СТА се нормализираха. Интересно, е че при петимата бяха налице и други органни прояви на паротитната инфекция – при двама освен паротит бяха налице и орхит, панкреатит и вестибулопатия, а при други двама – орхит и панкреатит. В литературата има съвсем малко съобщения за чернодробно засягане при епидемичен паротит ([9] В. Я. Негреску 1957, Z. Kellemen et al. 1971 – цит. по [2]).

V. От седем болни, хоспитализирани през периода с диагноза Ку-треска, само при един, Д.С.Д., мъж на 32 г. бяха установени умерено повишени СТА, АФ и ГГТП. Нямаше изразени клинични данни, освен краткотраен фебрилитет. Серологичното изследване е позитивно за антитела от II фаза за R. Burnetti: Приемаме, че е налице лека хепатална лезия при асимптомна

форма на Ку-треска. В литературата има доста съобщения за хепатит при тази инфекция, включително и с тежко протичане, дори с летален изход от ЕХК [1, 5, 7, 12, 16, 17].

VI. Един болен – Д.И.Й, мъж на 37 г., с клинична картина на фебрилитет, астенодинамичен, горнодиспептичен синдром, хепатомегалия, без иктер, повишени СТА, АФ и ГГТП – повече от 10 пъти, беше с позитивна серология само за Mycoplasma pneumoniae, със средно тежка форма на протичане. Поради това приемаме, че това е микоплазмен остър хепатит. Редица автори са описали такъв, като честотата му варира от 26 до 52% [4, 6, 12, 13, 19].

VII. Особен интерес представлява болният И.М.Ч., мъж на 32 г., с клинико-лабораторни данни за ОВХ и смесена етиология – позитивна серология за IgM, Chlamydia pneumoniae, Adenovirus и Borrelia Burgdorferi. Той обаче не беше включен в групата от 37 болни, поради това че не беше ясно каква е етиологията на хепатита.

Обобщено, при 16 от общо 37 болни хепатитът е протекъл като средно тежка форма, а при останалите 21 – като лека. При 26 болни се касае за аниктерна форма на хепатита (70%). Това е единствената статистически достоверна разлика с болните от ОВХ типове А, В, С, D. Френски автори акцентират върху тази клинична разлика, като установяват много висок процент на аниктерни форми при тези ВХ (10, 15, 21). Други автори дават честота на иктерна форма при 33% от болните, но само при ОВХ с EBV етиология [6].

Изводи

1. При проспективно насочено проучване на всички болни, хоспитализирани с диагноза ОВХ в КИТБ за период от 21 месеца, при 37 са установени други етиологични агенти извън хепатитните маркери – А, В, С, D, Е (25%).

2. В тази група 19 болни са с мононуклеозен хепатит, в хода на инфекциозна мононуклеоза.

3. При 26 болни хепатитът се представя като аниктерна форма, при повечето с леко клинично протичане.

4. При девет болни е налице смесена инфекция, най-често CMV с други причинители.

5. Статистически достоверна е само разликата в честотата на аниктерната форма и полекото клинично протичане между болните с хепатитна вирусна етиология (А, В, С, D, Е) и тези с ОВХ с друга етиология.

Библиография

1. Генев, Г., Ст. Лахтариев, М. Стойчева и др. Симптоми и синдроми на инфекциозните болести. С., Мед. и физк., 2007, 118-148.
2. Диков, И., Г. Попов и др. Множествени и редки локализации и клинични прояви при паротитна инфекция. – БМЖ, 2, 2008, № 1, 65-67.
3. Лобан, К. Лихорадка Ку, Л. Мед. 1987, 70, 85.
4. Мандулов, В. Микоплазмени инфекции у човека. С. Мед. и физк., 1988, 90, 102, 106.
5. Матева, Л. Други вирусни хепатити. – В: Хепатология. З. Кръстев, К. Чернев (Ред.), С., Тилна, 1998, 604-612.
6. Пандиева, К. и И. Диков. Ранната диагноза на инфекциозната мононуклеоза – актуален и нерешен проблем. – Инфектология, 35, 1998, № 4, 40-42.
7. Сербезов, В., Р. Комитова и В. Войнова. – В: Предавани с кърлежи инфекции при човека в България. В. Търново, Изток/Запад, 2003, 80-82, 109-112.
8. Тодоров, М. Инфекциозна мононуклеоза. – В: Херпесни вирусни инфекции. С., Мед. и физк., 1981, 224-225.
9. Baum, S. G. et N. Litman. Mumps virus. – In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell/Douglas/Bennett (Ed.). NY, Churchil Livingstone, 1988, 874.
10. Benhamou, J. P. et P. Marcelin. Hepatites virales. – In: Hepatologie. M. Boursel (Ed.). Ellipses, 1991, 83-100.
11. Brunel, P. Varicellazoster inf. – In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell/Douglas/Bennett (Ed.). NY, Churchil Livingstone. 1988, 954.
12. Haase, A. T. Unconvential agents causing slow infections. – In: Infectious Diseases. S. Gorbash, J. G. Barlett (Eds.). NK Blacklow, Phila, 1992, 1865-1873.
13. Hruska, J. F. Hepatitis. – In: A Practical Approach to Infectious Diseases. R. E. Reese, R. G. Douglas (Ed.). Boston/Toronto, Little/Brown Co, 1986, 299-300.
14. Magnussen, C. R. et L. N. Chessin. Infectious mononucleosis and mononucleosis-like syndrome. – In: A Practical Approach to Infectious Diseases. R. E. Reese, R. G. Douglas (Eds.). Boston/Toronto, Little/Brown Co, 1986, 464, 467.
15. Peyramond, D. et al. L'infection a CMV de l'adulte anterierrement sain. – Lion Med., 245, 1981, 705-712.
16. Rault, D., Jl. Mege et T. Marrie. Q fever. – In: Emerging Infections. W. M. Sheld, W. A. Craig, J. Huges (Eds.). Washington, AS Press, 2001, 29-37.
17. Saah, A. J. et R. B. Hornick. Q fever. – In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell/Douglas/Bennett (Ed.). NY, Churchil Livingstone, 1988, 1089.
18. Schooley R. T. et R. Dolin. Infectious Mononucleosis. – In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell/Douglas/Bennett (Ed.). NY, Churchil Livingstone, 1988, 975.
19. Shibata, Y. et al. Association of CMV with infantile hepatitis. – Microbiol. Immunol., 49, 2005, 771-777.
20. Talkington, D. F. et al. Emerging from obscurity: human mycoplasma infections. – In: Emerging Infections. W. Sheld, W. A. Craig, J. Huges (Eds.). Washington, AS Press, 2001, 72.
21. Vilaseca, J. et al. Hepatites granulomateuses. Etude etiologiques de 107 cases. – Nouv. Pr. Med., 1978, № 7, 3323-3325.
22. Virella, G. – In: Microbiology and Infectious Diseases. William/Wilkins, 1997, 117-118.

Постъпила за печат на 24 септември 2008 г.