

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych. Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grażyna Rzeszowska  
Stacja Krwiodawstwa Szpitala Wojskowego w Lublinie  
Kierownik: lek. med. Tadeusz Pechciński

Grażyna RZESZOWSKA, Elżbieta MAZUREK,  
Irena MIERZEJEWSKA, Maria FIJAŁKA-RYMAR,  
Andrzej IGNACIUK

### **Miana wybranych wskaźników hepatitis B w surowicy krwi chorych w przebiegu ostrego wirusowego zapalenia wątroby (wzw)**

Избранные титры показателей hepatitis B в сыворотке крови больных острым вирусным воспалением печени (wzw)

Titres of Selected Indices of Hepatitis B in Blood Serum in the Course of Acute Viral Hepatitis (wzw)

Rozpoznanie ostrego wzw typu B wymaga zebrania dokładnego wywiadu epidemiologicznego, chorobowego, badania fizykalnego oraz wykonania testów laboratoryjnych, które obejmują analizy biochemiczne i oznaczenia serologicznych wykładników zakażenia wirusem hepatitis B (1, 6, 10). Patologia związana z występowaniem wskaźników hepatitis B poza wzw znana jest w innych schorzeniach, jak np. zapalenie kłębków nerkowych, guzkowe zapalenie okołotętnicze, rak wątroby, trąd (3, 5, 7). Najczęściej oznacza się w surowicy krwi antygen powierzchniowy (HBsAg), antygen „e” (HBeAg), przeciwciała skierowane przeciwko tym antygenom oraz przeciwko antygenowi rdzeniowemu (HBcAg). Miarą postępu wiedzy jest wprowadzenie do diagnostyki immunologicznej wzw metod pozwalających na wykrywanie pozostałych wskaźników zakażenia wirusem hepatitis B, jednak nie jest to jeszcze stosowane powszechnie. W badaniach własnych, wykonywanych wcześniej, zostało wykazane, że znaczna liczba chorych na ostre wzw typu B zostaje hospitalizowana po okresie największej zakaźności, a mianowicie po wyeliminowaniu się HBeAg z surowicy krwi.

Kontynuacją tych badań jest niniejsza praca, której celem była obserwacja wartości mian HBsAg, HBeAg oraz pojawiania się przeciwciał anti-HBe w surowicy krwi pacjentów w przebiegu ostrego wzw typu B.

#### **MATERIAŁ I METODA**

Badania przeprowadzono u 90 chorych (52 kobiet i 38 mężczyzn) w wieku 19–70 lat, u których wywiad, badanie przedmiotowe, analizy laboratoryjne pozwoliły rozpoznać ostre wzw typu B. Okres dolegliwości, które zgłaszali pacjenci przed hospitalizacją wynosił średnio 12 dni, a czas pobytu

w Klinice wahał się w granicach 28–57 dni (średnio 43,6). Krew do badań w kierunku obecności HBsAg, HBeAg, przeciwciał anti-HBe pobierano 3-krotnie w odstępach 14-dniowych, po raz pierwszy między 1 a 3 dniem hospitalizacji. Pacjentów podzielono na 3 grupy, biorąc pod uwagę wyjściowy poziom bilirubiny w surowicy krwi. Grupę I stanowili chorzy, u których poziom bilirubiny w surowicy krwi wynosił do 6 mg% (103  $\mu\text{mol/l}$ ), grupę II — od 6,1 do 12 mg% (205  $\mu\text{mol/l}$ ), a w III grupie mieścili się pacjenci z ponad 12 mg% (205  $\mu\text{mol/l}$ ) bilirubiny w surowicy krwi. HBsAg, HBeAg, przeciwciała anti-HBe oznaczano przy użyciu zestawów immunoenzymatycznych *Hepanostica* typu *Microelisa* firmy „Organon”. Wyniki odczytywano za pomocą systemu komputerowego *Microelisa Comp*.

Dla ustalenia, czy między poszczególnymi badaniami (1, 2, 3) w grupach i między grupami (I, II, III) zaistniały różnice statystycznie istotne odnośnie wartości mian HBsAg, HBeAg, przeprowadzono rachunek oparty na teście *t* Studenta przy założonym z góry poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ . Testem  $\chi^2$  porównano liczbę chorych z obecnymi przeciwciałami anti-HBe między poszczególnymi grupami w badaniu 1, 2 i 3 przy poziomie istotności  $p \leq 0,05$ . Ponadto analizie statystycznej poddano wyjściowy poziom bilirubiny w surowicy krwi i długość okresu hospitalizacji między poszczególnymi grupami w celu uwidocznienia, na ile te parametry mogą określać przebieg kliniczny choroby uznany przez nas jako lekki, średnio ciężki i ciężki.

#### WYNIKI BADAŃ

Z zestawienia średnich wartości ( $\bar{x}$ ) i odchyłeń standardowych (*S*) mian antygeny HBs w badaniu 1, 2 i 3 w grupach I, II i III (tab. 1) wynika, że najwyższe miano HBsAg występowało w badaniu 1, zmniejszając się w kolejnych, niezależnie od rozpatrywanej grupy. Najwyższy wykazany poziom miana HBsAg obserwowano w grupie III w badaniu 1. W badaniach 2 i 3 miano HBsAg rozkładały się różnie. W badaniu 2 najwyższe było w grupie II, a najniższe w grupie I. Biorąc pod uwagę badanie 3, to najwyższe miano HBsAg obserwowano też w grupie II, najniższe zaś w grupie III. Stwierdzono występowanie statystycznie istotnych różnic między badaniami 1 i 3 oraz 2 i 3 w grupie I i II. W grupie III istotne były wszystkie możliwe porównania pomiędzy poszczególnymi badaniami. Statystycznie znamienne różnice wykazano także w obrębie badań 1 i 2 między grupą I i III.

Na podstawie zestawienia średnich wartości ( $\bar{x}$ ) i odchyłeń standardowych (*S*) mian antygeny HBe w badaniu 1, 2 i 3 w grupach: I, II i III stwierdzono spadek wartości mian HBeAg w kolejnych badaniach (tab. 2). Najwyższy poziom HBeAg obserwowano w badaniu 1, niższy w 2 i najniższy w 3. Sytuacja taka była identyczna we wszystkich grupach. Maksymalne miano HBeAg wykazano w badaniu 1 grupy III. Statystycznie istotne różnice występowały tylko przy porównaniu badania 1 z 3 w grupach II i III. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic przy porównaniu grup w obrębie poszczególnych badań.

Nawiązując do wcześniej poczynionych spostrzeżeń, dotyczących faktu, że znaczna liczba chorych na wzw typu B jest hospitalizowana po okresie największej zakaźności, zestawiono w tab. 3 pojawianie się przeciwciał anti-HBe w kolejnych badaniach 30-osobowych grup. Statystycznie istotne różnice

Tab. 1. Analiza statystyczna średnich wartości mian antygeny HBs u chorych w przebiegu ostrego wzw typu B

Statistical analysis of the mean values of HBs antigen titres in patients during acute wzw of B type

Grupa	Wartości mian HBsAg						Rachunek statystyczny		
	badanie 1		badanie 2		badanie 3		1-2	1-3	2-3
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S			
Bilirubina do 6 mg% I	16 043	19 155	7 549	10 294	2124	6 701	-	0,05	0,05
Bilirubina 6-12 mg% II	26 240	28 183	17 541	31 812	3154	11 947	-	0,01	0,05
Bilirubina pow. 12 mg% III	35 837	36 479	13 105	9 626	1647	4 043	0,01	0,01	0,01
I-II*	-		-		-				
I-III*	0,05		0,05		-				
II-III*	-		-		-				

\* Rachunek statystyczny. \* Statistical account.

Tab. 2. Analiza statystyczna średnich wartości mian antygeny HBe u chorych w przebiegu ostrego wzw typu B

Statistical analysis of the mean values of HBe antigen titres in patients during acute wzw of B type

Grupa	Wartości mian HBeAg						Rachunek statystyczny		
	badanie 1		badanie 2		badanie 3		1-2	1-3	2-3
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S			
Bilirubina do 6 mg% I	472	1064	171	416	70	255	-	-	-
Bilirubina 6-12 mg% II	314	45	282	1019	68	367	-	0,05	-
Bilirubina pow. 12 mg% III	567	593	220	748	26	101	-	0,01	-
I-II*	-		-		-				
I-III*	-		-		-				
II-III*	-		-		-				

\* Rachunek statystyczny. \* Statistical account.

Tab. 3. Obecność przeciwciał anti-HBe u chorych w przebiegu ostrego wzw typu B w 30-osobowych grupach

Presence of anti-HBe antibodies in patients during acute wzw of B type in 30 persons' groups

Grupa	Badanie 1		Badanie 2		Badanie 3	
	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%
I	11	36,6	16	53,3	18	60,0
II	7	23,3	18	60,0	21	70,0
III	4	13,3	13	43,3	19	63,3

I-III  $p \leq 0,05$

dotyczyły liczby chorych w grupie I w porównaniu z grupą III w badaniu 1. Porównanie pozostałych grup nie wykazało statystycznie znamiennych różnic.

Przebieg kliniczny ostrego wzv typu B w wyodrębnionych grupach chorych można było określić jako lekki w grupie I, średnio ciężki w grupie II i ciężki w grupie III.

Stwierdzono, że zarówno poziom bilirubiny, jak również długość okresu hospitalizacji wykazywały statystycznie istotne różnice przy porównywaniu poszczególnych grup pomiędzy sobą (tab. 4).

Tab. 4. Analiza statystyczna średnich wartości poziomu bilirubiny w surowicy krwi i długości okresu hospitalizacji u chorych na ostre wzv typu B  
Statistical analysis of the mean values of bilirubin level in blood serum and the length of hospitalization in patients with acute wzv of B type

Grupa	I		II		III		I - II	I - III	II - III
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S			
Bilirubina mg%	3,4	1,16	9,84	1,45	22,12	3,55	0,01	0,01	0,01
Długość hospitalizacji w dniach	32,7	10,9	44,3	19,6	53,7	11,3	0,05	0,05	0,05

#### OMÓWIENIE

Przebieg i zejście ostrego wzv uzależnione jest przede wszystkim od reakcji immunologicznej ustroju, zwłaszcza ze strony odporności komórkowej (2, 4). Wysokie miano HBsAg i HBeAg w surowicy krwi może świadczyć o intensywnej replikacji wirusa hepatitis B oraz o zakaźności surowicy krwi.

W przedstawionej pracy najwyższe miano HBsAg i HBeAg obserwowano w pierwszych dniach hospitalizacji u osób o ciężkim przebiegu ostrego wzv. Miana antygenów obniżały się w miarę zdrowienia, osiągając w badaniu 3 wszystkich grup zbliżone do siebie wartości, mimo wyraźnie różniących się w początkowym okresie choroby.

W świetle danych z piśmiennictwa obecność przeciwciał anti-HBe w surowicy krwi przemawia za zmniejszeniem się intensywności syntezy wirusa hepatitis B oraz za niewielką już zakaźnością surowicy krwi (8, 9, 11). Wśród obserwowanych przez nas chorych o ciężkim przebiegu ostrego wzv u 13,3% wykazano w pierwszych dniach hospitalizacji przeciwciała anti-HBe, w przebiegu średnio ciężkim u 23,3%, a w postaciach lekkich u 36,6%. Zgodnie z przewidywaniami odsetek pacjentów z obecnymi przeciwciałami anti-HBe w surowicy krwi zwiększał się w kolejnych badaniach. Dane uzyskane w niniejszej pracy potwierdzają spostrzeżenia poczynione poprzednio i wskazujące, że znaczna liczba osób jest hospitalizowana po okresie największej zakaźności, zwłaszcza w ostrym wzv typu B o lekkim przebiegu.

## Wnioski

1. Obniżenie się wartości mian antygenów HBs i HBe w trakcie zdrowienia było niezależne od ich wartości wyjściowych.
2. Odsetek pacjentów posiadających przeciwciała anti-HBe w pierwszych dniach hospitalizacji był najmniejszy w grupie o ciężkim przebiegu ostrego wzw, największy o przebiegu lekkim.

## PIŚMIENICTWO

1. Barbare J. C., Graisely B., Cloarec M.: Conduite à tenir devant une hépatite virale aiguë de l'adulte. *Vie Méd.* **63**, 497, 1982.
2. Beorchia S. i wsp.: Pathogénie et résolution des infections à virus HB de d'hémodialysé. Interaction de l'immunité cellulaire et des facteurs viraux. *Nouv. Presse méd.* **9**, 505, 1980.
3. Chiron J. P. i wsp.: Les marqueurs du virus de l'hépatite B chez les lépreux. *Nouv. Presse méd.* **8**, 659, 1979.
4. Chossegros P. i wsp.: Evolution des hépatites chroniques à virus B. *Nouv. Presse méd.* **10**, 1993, 1981.
5. Dureux J. B., Canton Ph.: Les manifestations extra-hépatiques des infections dues aux virus A et B de l'hépatite. *Rev. Méd. Toulouse* **12**, 1123, 1976.
6. Kalinowska B. i wsp.: Obraz kliniczny ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B (na podstawie materiału chorych hospitalizowanych w oddziale III szpitala zakaźnego nr 1 w Warszawie). *Przegl. Epid.* **34**, 269, 1980.
7. Kleinknecht D. i wsp.: Périartérite nouvelle chez une hémodialysée porteuse de l'antigène HBs. *Nouv. Presse méd.* **9**, 1641, 1980.
8. Pelletier G. i wsp.: Système antigène „e”-anti corps anti-„e” dans l'hépatite B; 2 années de recherche systématique. *Nouv. Presse méd.* **7**, 2869, 1978.
9. Pillot J., Capel F., Bognel F.: Analyse des spécificités de l'antigène HBe chez les patients d'une unité d'hémodialyse. *Nouv. Presse méd.* **9**, 49, 1980.
10. Rabenda C.: Etiologia i epidemiologia wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Post. Hig. Med. Dośw.* **31**, 285, 1977.
11. Realdi G. i wsp.: Seroconversion from Hepatitis B „e” Antigen to Anti-HBe in Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterol.* **79**, 195, 1980.

## РЕЗЮМЕ

Исследовано величины титров антигенов HBs и HBe и выступление противотел анти-HBe в сыворотке крови больных острым вирусным воспалением печени (wzw) типа B. Обозначения проведено тоекратно в четырнадцатидневных промежутках. Первые обозначения проведено между 1–3 днем госпитализации. Употреблено иммуноэнзиматические составы *Hepanostica* типа *Microelisa* фирмы „Organon”. Уровень титров антигенов HBs и HBe понижался по мере выздоравливания независимо от выходных величин, которые были самые большие у больных с самым тяжелым ходом болезни. Процент больных с противотелами анти-HBe увеличивался по мере выздоравливания, а в первые дни госпитализации был самый низкий в группе с тяжелым ходом болезни, самый высокий отмечался при легком ходе болезни.

## SUMMARY

Titres values of HBs and HBe antigens as well as values of occurrence of anti-HBe antibodies in blood serum of patients in the course of acute viral hepatitis of B type were examined. Determinations were made three times at 14 days intervals, for the first time between the 1st-3rd day of hospitalization. Immunoenzymatic sets *Hepanostica*, *Microelisa* type, produced by "Organon" were used. Titres of HBs and HBe antigens decreased as the patients were recovering independently of the initial values which were the highest in patients with the most serious course of acute viral hepatitis. Percentage of patients with anti-Hbe antibodies increased as they were recovering, and on the first days of hospitalization it was the lowest in the group with a serious course of disease, and the highest — in the group with a light course of disease.