

VYUŽITÍ TRANSAMINÁZ V EPIDEMIOLOGII U VIROVÉ HEPATITIDY

zast. doc. MUDr. Květuše BRÁZDOVÁ, CSc., pplk. MUDr. Ivan FLÉGL,
pplk. MUDr. Jan BRÁZDA

Katedra hygieny a epidemiologie Lékařské fakulty UJEP v Brně
(přednosta: prof. MUDr. RNDr. Karel HALAČKA)

Ústřední laboratoř vojenské nemocnice v Brně (náčelník pplk. MUDr. Ivan FLÉGL)

Interní oddělení vojenské nemocnice v Brně (náčelník: pplk. MUDr. Jan BRÁZDA)

Technická spolupráce Věra ZAJÍCOVÁ

Virová hepatitida představuje v současné době jeden z nejdůležitějších lékařských problémů, ať už z hlediska epidemiologického, diagnostického anebo terapeutického. Velkou překážkou ve vývoji specifické diagnostiky virové hepatitidy (dále jen v. h.) je prozatím nemožnost kultivace viru a přípravy specifického antigenu. Proto se zaměřuje pozornost i na reakce nespecifické, které svým charakterem dovolují velmi zpřesnit diagnózu různých jaterních chorob. Mezi nejužívanější reakce patří nesporně určování sérových enzymů, zvláště transamináz, pomocí nichž se dají celkem spolehlivě odiferencovat různé druhy jaterních chorob. Velký význam má stanovení hladin těchto enzymů v časně diagnostice v. h.; v ohnisku nákazy nám při aktivní depistáži pomohou zachytit i anikterická stadia této choroby (2, 10, 13, 19, 20, 23, 27, 29, 35, 40), což má v epidemiologii této choroby značný význam. Vedle akutní v. h. by mohli být též zdrojem nákazy chroničtí virusonosiči, jejichž zachycení však dosud naráží na těžkosti spojené s průkazem vylučovaného viru. Prověření epidemiologického významu chronické hepatitidy přináší s sebou řadu teoretických i praktických problémů, podobně jako otázka promoření obyvatelstva, resp. jeho určitých věkových skupin, virovou hepatitidou. V předkládané práci jsme se pokusili zjistit v určité věkové skupině promoření v. h., a to jednak na základě epidemiologické anamnézy, jednak pomocí dynamického sledování hladin sérových transamináz, jimiž jsme doufali zachytit změny jaterního parenchymu pro prodělaní v. h. charakteristické.

Uspořádání pokusu a metodika

Při nástupu nováčků do základní vojenské služby v srpnu 1962 a 1963 jsme provedli epidemiologickou anamnézu s ohledem na prodělanou a léčenou v. h. u 19letých mužů. Protože se do základní vojenské služby nesmějí povolati muži, kteří prodělali v. h. v posledních dvou letech, a stejně ti, kteří mají známky chronického poškození jater, dalo se předpokládat, že všichni povolání jsou zcela zdraví. Každému vojínovi se žloutenkou v anamnéze jsme odebrali krev na určení hladiny enzymů v séru; každému následujícímu odvedenci bez žloutenky v anamnéze jsme odebrali krev stejným způsobem (párové uspořádání pokusu). Za 6 až 8 týdnů jsme odběry opakovali.

Krev byla během 2 až 4 hodin zcentrifugována a sérum ihned analyzováno, anebo až do provedení zkoušky zmrazeno. U každého vzorku jsme stanovovali SGOT a SGPT, i když pro postižení jater je specifičtější transamináza glutamátu-pyruvátu. Její vyhodnocení považujeme také v této práci za rozhodující. Ke stanovení hodnot jsme použili metody Reitmanny—Frankelovy v modifikaci Ševelově. V obou případech jsme vzorky inkubovali 1 hodinu a aktivitu enzymů vyjadřovali v mikromolech pyrohroznanu na 1 ml séra za 1 hod. při 37 °C. Za normální počítáme hodnoty do 1,20 mikromolu/hod./ml. Rozdíl mezi původně zaznamenaným počtem vyšetřených osob a počtem statisticky vyhodnocených vzorků vysvětlujeme tím, že jsme vyřadili všechna hemolytická a chylózní séra a nevyhodnocovali jsme séra vojnů, kterým nemohla být krev opakovaně vyšetřena. Všechny údaje byly vyhodnoceny podle obvyklých statistických metod: byla stanovena střední hodnota, hodnota nejčastěji se vyskytující, standardní deviace, signifikantnost rozdílů. Párová analýza umožňuje vyloučení nekontrolovatelných a neovlivnitelných činitelů, jako je například denní doba, výživa, únava, tělesná činnost, nemoci prodělané i v latentní fázi a podobně.

Výsledky

Tabulka 1

Četnost žloutenkové anamnézy u nováčků

Útvar	Počet nováčků	Žloutenka v anamnéze	
		abs.	%
A	536	45	8,39
B	278	16	5,75
C	1183	44	3,72
Celkem	1997	105	5,26

Průměrná anamnéza je 8 let ($\sigma = \pm 3,5$), střed. chyba arit. průměru $m_M = 0,34$, nejčastější anamnestický údaj je tedy $M \pm 3m_M = 7$ až 9 let při pravděpodobnosti $P = 0,9975$. Většina sledovaných prodělala žloutenku mezi 10. až 12. rokem života.

V dalších tabulkách (2, 3 a 4) jsou uvedeny hodnoty SGOT a SGPT ve skupinách vojnů se žloutenkou v anamnéze a bez této anamnézy.

Dynamickým vyšetřováním, provedeným při nástupu vojenské služby a po namáhavém výcviku, jsme se pokusili o zachycení změn uvedených enzymů v krevní hladině.

Tabulka 2

Hodnoty SGOT u nováčků před 6–8týdenní fyzickou zátěží a po ní

Skupina	Počet	Průměr $M \pm \sigma$	Nejčastější $M \pm 3m_M$	hodnota
Se žloutenkou před zátěží	76	$0,66 \pm 0,27$	$0,66 \pm 0,08$	
po zátěží	76	$0,69 \pm 0,30$	$0,69 \pm 0,10$	
Bez žloutenky před zátěží	64	$0,53 \pm 0,24$	$0,53 \pm 0,06$	
po zátěží	64	$0,61 \pm 0,29$	$0,61 \pm 0,11$	

Tabulka 3

Hodnoty SGOT u nováčků před 6–8týdenní fyzickou zátěží a po ní

Skupina	Počet	Průměr $M \pm \sigma$	Nejčastější hodnota $M \pm 3m_M$	Modus
Se žloutenkou před zátěží	76	$0,75 \pm 0,30$	$0,75 \pm 0,09$	0,75
po zátěží	76	$0,71 \pm 0,33$	$0,71 \pm 0,11$	0,59
Bez žloutenky před zátěží	64	$0,63 \pm 0,26$	$0,63 \pm 0,08$	0,51
po zátěží	64	$0,76 \pm 0,33$	$0,76 \pm 0,12$	0,76

Po prodělání namáhavého výcviku se ukázalo, že poměr středních hodnot SGOT zůstává u obou skupin přibližně stejný jako před cvičením. Změnil se však poměr u SGPT, a to v neprospěch vojínů bez žloutenky v anamnéze; zvláště je patrný na modu, který je v daném případě nejvhodnějším ukazatelem [31].

Další tabulka podává částečné vysvětlení.

Tabulka 4

Hodnoty SGPT větší než 1,20

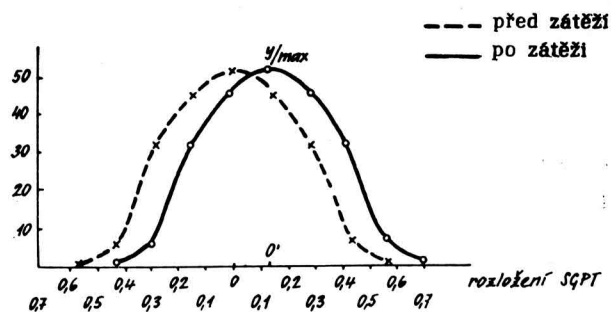
Skupina	Před výcvikem	Po výcviku	Poznámka
Se žloutenkou (76 os.)	9	9	Z toho 3 nehospitalizované (1952 a 1953)
Bez žloutenky (64 os.)	2	5	Z toho prokázány dvě chronické hepatitidy

Pomocí $\bar{\chi}^2$ testu jsme se snažili prokázat vliv výcviku na osoby podezřelé z prodělání abortivní, anikterické a tudíž neléčené virové hepatitidy.

$\chi^2 = \sum \frac{(x-y)^2}{y} = 7,76$; přitom $x_1 = 3,1\%$, $x_2 = 7,8\%$, $y_1 = 11,8\%$, $y_2 = 11,8\%$. Pravděpodobnost odpo-

Graf 1

Výpočet přibližného rozložení hodnot SGPT u osob bez žloutenky v anamnéze



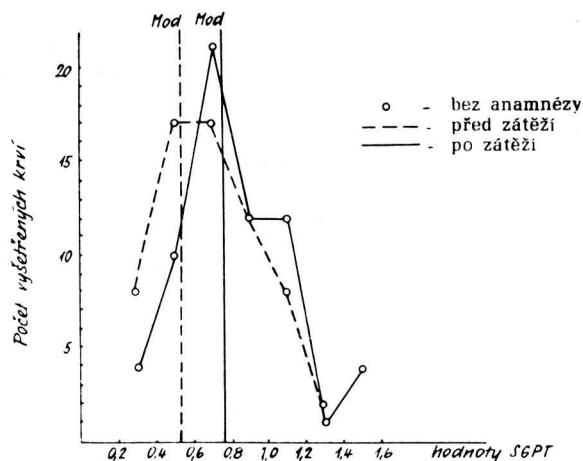
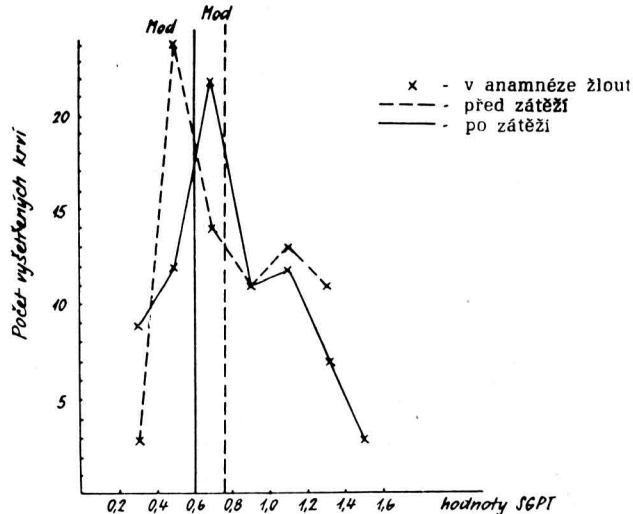
Abscissa: O = střed. hodnota SGPT před fyz. zátěží ($M = 0,63$)

O' = střed. hodnota SGPT po zátěží ($M = 0,76$)

Ordinála: počet vyšetření

Graf 2

Koncentrace SGPT ve skupinách osob se žloutenkou a bez žloutenky v anamnéze před fyzickou zátěží a po ní.*



* Pozn.: v mikromolech pyrohroznanu (1 ml séra/1 hod při 37°C)

vidající v tabulce t-hodnot nalezenému číslu je mezi 0,98 a 0,99, tedy vliv namáhavého výcviku v této skupině bez žloutenky se jeví významný. Dá se předpokládat, že postižení jsou především vojíní, kteří prodělali skrytou, neléčenou v. h. Dalším podrobným klinickým a laboratorním vyšetřením (bromsulfalein. test, zákalové zkoušky, elektroforéza, galaktózový pokus, glykemická křivka, sedimentace ery, krevní obraz a diferenciál, bilirubin přímý a nepřímý, moč na žlučová barviva) byla u dvou z těchto pěti vojínů ze skupiny bez žloutenky v anamnéze prokázána chronická hepatitida, a byli proto propuštěni ze základní vojenské služby do zálohy.

Graf 1. zachycuje rozdíly v četnosti u jednotlivých hodnot SGPT před výcvikem a po něm u obou sledovaných skupin.

Proložená křivka na grafu 2. je u vojínů bez žloutenky v anamnéze posunuta doprava (ve smyslu +), což by mohlo naši hypotézu o významnosti prodělané v. h. v této skupině podpořit.

Diskuse

Provedená vyšetření upozorňují na některé důležité okolnosti při používání enzymových reakcí v praxi. Jsou to především standardní podmínky odběru a vyšetřování, problém posuzování tzv. normálních hodnot ve sledované skupině, dynamická měnlivost v závislosti na zatížení organismu, neprůkaznost z literatury mechanicky přebíraných a pro srovnání užívaných údajů. Při vhodně uspořádaném pokusu se dá zjistit nepříznivý vliv značné fyzické námahy i u některých osob, neudávajících prodělanou žloutenku. Protože po podrobném klinickém vyšetření byla ve skupině těchto osob u dvou diagnostikována chronická hepatitida, je možno usuzovat, že zvýšená tělesná námaha ohrožuje mnohem více osoby, které v. h. prodělaly patrně v anikterické podobě a nebyly tudíž léčeny. Vojíní, kteří žloutenku prodělali nejméně před 2 lety, byli pro ni izolování a léčení, popřípadě ještě delší dobu kontrolování, snesou bez většího ohrožení zdraví poměrně velmi těžký vojenský výcvik. Nalezené hodnoty nejsou tak vysoké, aby svědčily pro akutní onemocnění v. h., přesto však se zdá, že zde jde mezi proděláním v. h. a hodnotami SGPT o specifickou asociaci, která se dá potvrdit i jinými zkouškami jaterních funkcí, podobně jako je tomu při zachycení chronické hepatitidy po žloutence (4, 5, 6, 8, 15, 16, 28, 30, 39). Patofyziologické vysvětlení není snadné a vymyká se z rámce tohoto sdělení.

Epidemiologická anamnéza s ohledem na prodělaní inf. žloutenky byla kladná u 5,26 % odvedenců. V r. 1962 nebylo však pro nedávné onemocnění virovou hepatitidou odvedeno 4,82 % 19letých mužů, v r. 1963 4,74 %. Tím se zvyšuje procento evidovaných infekčních hepatitid v této věkové skupině na 5,74 %. Podle obecného předpokladu připadá na každou ikterickou formu v. h. několik případů anikterických (3, 7, 9, 12, 17, 19, 21, 24, 25, 26, 32, 33, 36, 37, 38), což by

nám dávalo celkovou promořenost těchto 19letých mužů více než 15%. Toto vysoké číslo celkem odpovídá řadě významných epidemiologických prací, že totiž v. h. většinou s anikterickou formou je především chorobou dětského věku (1, 11, 14, 18, 22, 33).

Pro vyšetřování jaterních funkcí nepovažujeme za rozhodující určování SGOT, jak doporučují někteří autoři (29), protože hladina tohoto enzymu je ovlivňována celou řadou extrahepatálních faktorů, jako např. svalovými mikrotraumaty (34). Proto jsme také při těchto vyšetřeních nemohli vyhodnotit vypočtené De Ritisovy kvocienty (poměr SGOT ke SGPT). Ve sledovaných kolektivech se nevyskytl během 5 až 17 měsíců žádný případ akutní v. h. Znamená to, že vojíní, kteří v. h. prodělali před více než dvěma léty, nebyli virusonosiči a tedy zdroji nákazy ve svých jednotkách.

Souhrn

Epidemiologickým vyšetřováním byla zjišťována promořenost nováčků virovou hepatitidou a zjištěno, že z 1997 udává 5,26 % v anamnéze žloutenku, prodělanou nejčastěji mezi 10. až 12. rokem života. Pro nedávné prodělaní v. h. nebylo ze sledovaných ročníků odvedeno 0,48 % mužů. Při párovém vyšetření se ze souboru 64 nováčků bez žloutenky v anamnéze podařilo zachytit po jejich značném fyzickém zatížení u dvou mužů chronickou hepatitidu, a to pomocí opakovaného vyšetřování hladin SGPT v séru. Je tedy zřejmé, že se údaje o prodělané infekční žloutence nekryjí s incidencí v. h., a proto promořenost sledovaných 19letých mužů bude značně vyšší než je evidovaných 5,74 %.

Děkujeme za laskavou spolupráci útvary lékařům.

Literatura

1. Ashley Alta: *New Engl. J. Med.* 250:412, 1954.
2. Bang N. U., Madsen S., Iversen K.: *Nord. Med.* 58:1013, 1957.
3. Batko B.: *Lek. Wojsk.* 37:346, 1961.
4. Beiglbock W.: *Wien. med. Wschr.* 109:311, 1959.
5. Bobek K., Peter a V. et al.: *ČLČ* 96:1571, 1957.
6. Brückner B.: *Z. inn. Med.* 14:906, 1959.
7. Caps R. B., Stokes J.: *J. A. M. A.* 149:557, 1952.
8. Dort V., Láhn V.: *Čs. Pediat.* 16:223, 1961.
9. Heepe F., Lambrecht E., Moderegger J.: *Klin. Wschr.* 32:1039, 1954.
10. Hrochavina V., Kamarýt J., Zázvorka Z.: *Čs. Pediat.* 17:961, 1962.
11. Hsia D. Y., Lonsway M. Jr., Gellis S. S.: *New Engl. J. Med.* 250:417, 1954.
12. Jasinovskij M. A.: *Ter. Arch.* 5, 1949.
13. Jelínková S., Vobecký J., Janíček B.: *Čs. EMI* 12:104, 1963.
14. Kima Th.: *Mezinár. epid. symposium*, Praha 1960.
15. Klima R., Rieder H.: *Wien. med. Wschr.* 109:416, 1959.
16. Kozlovskij V. N.: *Voj. med. Z.* 9:32, 1960.
17. Kredba V.: *Čs. Pediat.* 14:485, 1959.
18. Kredba V.: *Čs. Pediat.* 12:967, 1957.
19. Krugman S., Ward R., Giles J. P., Bodansky O., Jacobs A. M.: *New Engl. J. Med.* 261:729, 1959.
20. Madsen S., Bang N. U., Iversen K.: *Brit. med. J.* 1:543, 1958.
21. Magyar I.: *Die Erkrankungen der Leber*, Berlin 1961.
22. Martinů K., Kloučková A.: *Mezinár. epid. symposium*, Praha 1960.
23. Mašek K., Beranová Z., Hazuka V.: *Vnitř. lék.* 8:436, 1962.
24. Morrison L. M. et al.: *Am. J. Gastroenterol.* 32:467, 1959.
25. Neefe J. R., Norris R. F. et al.: *J. A. M. A.* 154:1068, 1954.
26. Nicolau S. S., Portocala R., Motoc A.: *Ann. Inst. Babes* 14:228, 1944 [cit. Magyar].
27. Oddou J. M.: *Contribution à l'étude des transaminases en hépatologie*, Bordeaux 1960.
28. Oelderhausen H. F. von: *Z. inn. Med.* 12:1025, 1957.
29. Olson E. S., Schloss M. F.: *Ärztl. Lab.* 6:102, 1950.
30. Peterová V.: *Kongres Čs. gastroenterolog. spol. Karlovy Vary* 1959.
31. Pryse J. D.: *Lancet* II: 333, 1960.
32. Raška K., Radkovský J.: *Mezinár. epidem. symposium*, Praha 1960.
33. Raška K.: *ČLČ* 101:811, 1962.

34. Richterich R., Verrey F., Gautier R., Stampfli K.: Schweiz. med. Wschr. 20:801, 1961.
35. Schneider A. J., Mosley J. W.: Pediatrics 24:367, 1959.
36. Schön H., Englisch B., Wüst H.: Dtsch. med. Wschr. 85:265, 1960.
37. Spühler O.: Schweiz. med. Wschr. 89:25, 1959.
38. Stokes J. Jr. et al.: J. A. M. A. 154:1059, 1954.
39. Teichmann W.: Untersuchungen zur Epidemiologie und Klinik der Hepatitis epidemica, G. Fischer Verlag, Jena 1962.
40. Wróblewski F., Jervis G., La Due J. S.: Ann. Int. Med. 45:782, 1956.