

Katarzyna Sikorska

WYBRANE ASPEKTY KLINICZNE WZW A W CZASIE EPIDEMICZNEGO
WZROSTU ZACHOROWAŃ NA TERENIE WOJEWÓDZTWA GDAŃSKIEGO
W LATACH 1991 – 1993

Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Gdańsku
p. o. Kierownika Kliniki: Hanna Trocha

W ciągu ostatnich 10 lat ukazało się wiele doniesień o niekorzystnej zmianie typowego obrazu klinicznego wzw A. W pracy podjęto próbę analizy obrazu klinicznego zachorowań na wzw A obserwowanych w trakcie ostatniego epidemicznego wzrostu, na terenie byłego województwa gdańskiego, w latach 1991–1993.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby typu A, epidemiologia, przebieg kliniczny
Key words: hepatitis A, epidemiology, clinical course

WSTĘP

Celem pracy była szczegółowa analiza kliniczna przypadków zachorowań na wzw A, z uwzględnieniem nietypowych objawów w przebiegu choroby, u pacjentów hospitalizowanych w czasie ostatniego, zarejestrowanego epidemicznego wzrostu liczby zachorowań w latach 1991 – 1993, na terenie byłego województwa gdańskiego.

MATERIAŁ I METODY

Analizą retrospektywną objęto 3040 chorych z rozpoznaniem ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu A, którzy byli leczeni w Klinice Chorób Zakaźnych i w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Gdańsku, w okresie od 1.01.1991 r. do 31.03.1993 r. Wzw A rozpoznawano na podstawie danych epidemiologicznych, po wykluczeniu ostrego wzw B i C i potwierdzone wykryciem przeciwciał anty – HAV IgM w surowicy krwi.

Źródłem informacji o przebiegu klinicznym wzw były historie choroby. W analizie uwzględniano: czas hospitalizacji, natężenie objawów związanych z ostrym uszkodzeniem mięszu wątroby, powikłania narządowe w przebiegu wzw A i niezależne od niego, w tym choroby poprzedzające ostre zachorowanie, które mogłyby wikłać proces regeneracji mięszu wątroby. W oparciu o znane i powszechnie przyjęte kryteria chorych klasyfikowano do grup o przebiegu choroby lekkim, średniociężkim, ciężkim i piorunującym (1).

W analizie statystycznej posługiwano się medianą i stosunkami korelacyjnymi Pearsona, a do weryfikacji hipotez statystycznych testem χ^2 , λ Kołmogorowa-Smirnowa, F-Snedecora.

WYNIKI

W okresie od 1.01.1991 r. do 31.03.1993 r. leczono z powodu ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu A w Klinice Chorób Zakaźnych i Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Gdańsku 3040 osób. Liczba chorych mężczyzn wyniosła 1576, co stanowiło 51,8% ogółu leczonych i nie różniła się istotnie statystycznie (test χ^2) od liczby chorych wśród kobiet.

Wśród chorych przeważały osoby w wieku od 11 do 20 lat (39,8%). Około 75% chorych stanowiły osoby w wieku do lat 20, zaś w przedziale wieku do 30 lat znalazło się 91% wszystkich chorych, u których rozpoznano ostre wzv typu A. Analiza statystyczna (test λ Kołmogorowa – Smirnowa) wykazała brak różnic w rozkładzie wieku grup mężczyzn i kobiet.

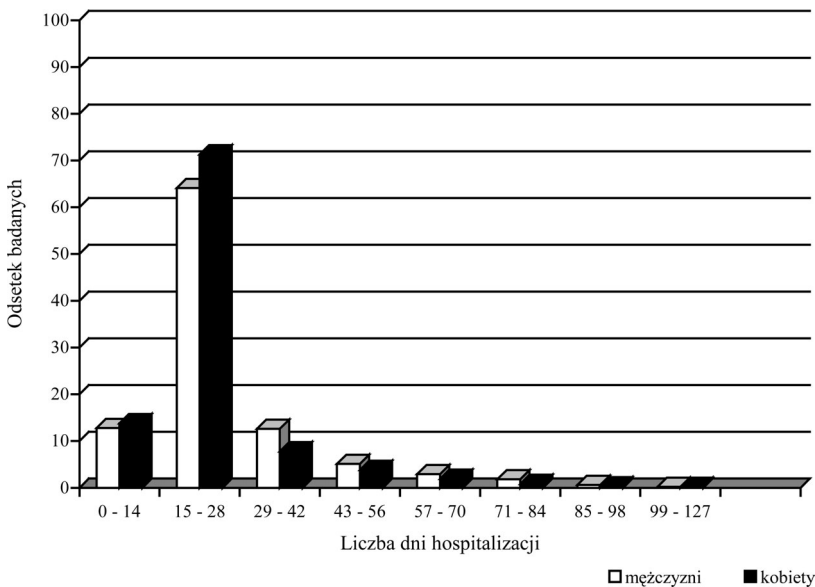
Czas utrzymywania się objawów wstępnych był przeważnie krótki, w prawie 85% przypadków (n=2570) nie dłuższy niż 7 dni, a w 422 i 40 przypadkach zamykał się w przedziale, odpowiednio do 14 i do 28 dni. Sporadycznie (8 chorych) zgłaszano dolegliwości odpowiadające objawom prodromalnym, które utrzymywały się ponad miesiąc. W obrazie choroby wstępnej dominowały dolegliwości dyspeptyczne (u 96% chorych), takie jak: utrata apetytu, nudności, wymioty, bóle brzucha. Rzadziej chorzy zgłaszali bóle stawów i mięśni, biegunkę, osłabienie i senność. U większości chorych bezpośrednim powodem zgłoszenia się do lekarza i przyjęcia do szpitala było wystąpienie zażółcenia białek i/lub skóry. Przebieg beżółtaczkowy obserwowano zaledwie u 281 chorych (9% wszystkich objawowych przypadków wzv A). U części chorych stwierdzano cechy infekcji dróg oddechowych, zapalenie gardła i/lub migdałków podniebiennych, przelotne zmiany skórne o typie pokrzywki lub wysypki plamisto-grudkowej (tab. I).

Tabela I. Objawy wstępne u chorych z rozpoznaniem wzv A (N=3040)

Table I. Initial symptoms in patients with hepatitis A (N=3040)

Objawy wstępne	Liczba chorych	Odsetek ogółu
Dolegliwości dyspeptyczne i bóle brzucha	2911	95,8
Gorączka	904	29,7
Bóle stawowo-mięśniowe, uczucie rozbicia	543	17,9
Oslabienie	556	18,3
Senność	199	6,5
Ból głowy	175	5,8
Biegunka	135	4,4
Objawy infekcji dróg oddechowych	129	4,2
Świąd skóry	81	2,7
Ból gardła i/lub angina	60	2,0
Bóle okolicy lędźwiowej	14	0,5
Wysypka	11	0,4
Krwawienia z błony śluzowej nosa, jamy ustnej	7	0,2
Omdlenie	2	0,07
Limfadenopatia	1	0,03
Zaburzenia świadomości	1	0,03
Drgawki	1	0,03

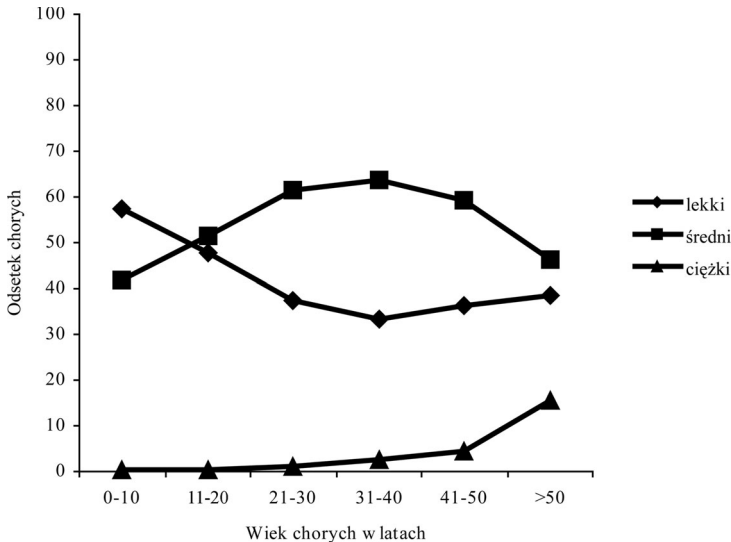
Prawie 92% (2772/3040) chorych osób leczono nie dłużej niż 6 tygodni w warunkach oddziałów zakaźnych, w tym najliczniejszą grupę stanowiły osoby leczone w szpitalu od 2 do 4 tygodni (mediana 23 dni) (ryc. 1). Testem λ Kołmogorowa – Smirnowa wykazano istotną statystycznie różnicę w rozkładach czasów hospitalizacji zależnie od płci. Wraz z wydłużaniem czasu hospitalizacji grupy mężczyzn były liczniejsze w porównaniu z grupami kobiet. Badano ponadto korelację pomiędzy wiekiem, a czasem leczenia w szpitalu. Wyliczona niewysoka wartość stosunku korelacyjnego Pearsona ($r=0,17$), mierzącego siłę zależności czasu hospitalizacji od wieku chorych, jako związku krzywoliniowego, wskazywała na słabe powiązanie cech. Zaledwie 3% zmienności czasu hospitalizacji wynikało ze zróżnicowania wieku. Mimo to w analizie testem Fishera Snedecora była to zależność istotna statystycznie ($F=11,7$). Także test χ^2 wykazał wzajemną zmienną relację między wiekiem chorych, a czasem hospitalizacji. Otóż obserwacja i leczenie szpitalne dłuższe niż sześć tygodni, częściej dotyczyło osób w wieku ponad 20 lat ($\chi^2=25,8$; $p=0,05$).



Ryc. 1. Rozkład czasu trwania hospitalizacji chorych na ostre wzv A w zależności od płci
 Fig. 1. Distribution of hospitalization time according to sex in patients with hepatitis

Dalsza analiza kliniczna wykazała, że w znacznej większości przypadków przebieg choroby był lekki (1464 – 48,2%) bądź średnio ciężki (1548 – 50,9%). Ciężki przebieg choroby obserwowano u 26 chorych (0,9%). Dwa przypadki piorunującego zapalenia wątroby u chłopców: 6-letniego i 13-letniego zakończyły się zgonem (0,07%). Lżejszy przebieg wzv A dominował wśród młodszych pacjentów, wraz ze wzrostem wieku rósł odsetek średnio ciężkich i ciężkich przypadków tej choroby (ryc. 2).

W przebiegu wzv A obserwowano m. in.: objawy alergicznych zmian na skórze o charakterze pokrzywki lub wysypki odropodobnej u 14 osób; u 4 zapalenie spojówek



Ryc. 2. Przebieg kliniczny wzw A w odniesieniu do wieku
Fig. 2. The course of hepatitis A in relation to age

i u 3 zmiany zapalne błony śluzowej jamy ustnej. Zaburzenia w układzie krążenia, takie jak ekstrasystolia i tachykardia (niewytłumaczone innymi przyczynami) obserwowano u 2 chorych. Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego postawiono u 3 chorych. Zaburzenia w obrazie krwi były dość częste. Kojarzona często z ostrymi infekcjami wirusowymi leukopenia wystąpiła u 465, a małopłytkowość u 3 osób. Nierzadko współistniały z ostrym wzw A inne zakażenia bakteryjne lub wirusowe. Zakażenia górnych dróg oddechowych, nie wymagające antybiotykoterapii, występowały u 49 osób bezpośrednio przed przyjęciem do oddziałów zakaźnych, a u 27 w trakcie hospitalizacji. Zakażenie układu oddechowego leczono przeciwbakteryjnie u 80 chorych w okresie wylegania wzw, a u 84 osób już po wystąpieniu objawów wzw (u 53 chorych rozpoznano zapalenie oskrzeli, a u 18 zapalenie płuc). Rozpoznano i leczono anginę w 22 przypadkach. Objawy zakażenia układu moczowego wystąpiły u 18 chorych, a inne zakażenia, leczone antybiotykami (zapalenia przydatków, stany zapalne skóry i tkanki podskórnej, zapalenia żył) wystąpiły u 4 chorych. Objawy zapalenia błony śluzowej żołądka i jelit dotyczyły 11 chorych. W niedużej grupie chorych opisano także inwazję pasożytniczą. Robaczyce przewodu pokarmowego i lambliozę rozpoznano u 15 osób. Odbiciem warunków bytowych jak i poziomu higieny chorych na wzw A było współistnienie takich chorób pasożytniczych jak świerz b u 49 i wszawica u 29 chorych (tab. II).

Wart odnotowania jest fakt współistnienia w analizowanej grupie chorych zakażeń innymi wirusami hepatotropowymi. U 417 (13,7%) hospitalizowanych z rozpoznaniem ostrego wzw A, wykryto we krwi obecność wykładników zakażenia HBV. Potwierdzano to stwierdzeniem w surowicy obecności przeciwciał przeciw antygenom wirusa, bądź samych antygenów. HBsAg i HBeAg wykryto u 35 chorych (1,2%), u których rozpoznano przewlekłe zapalenie wątroby typu B. Wyłącznie HBsAg stwierdzano u 46 chorych (1,5%), a przeciwciała anti-HBc wykryto u 336 chorych (1,1%) (tab. III).

Tabela II. Obserwowane nieprawidłowości w funkcji innych narządów w przebiegu wzv A
Table II. Abnormalities in function of other organs and systems in the course of hepatitis A

Obserwowane nieprawidłowości	Liczba chorych	Odsetek ogółu
Zmiany w obrazie krwi obwodowej	Leukopenia – 465 Małopłytkowość – 3	15,4
Infekcja górnych dróg oddechowych (w tym ORL), nie wymagająca antybiotykoterapii	Objawy poprzedzające hospitalizację – 49 Objawy w trakcie hospitalizacji – 27	2,8
Infekcja górnych dróg oddechowych (w tym ORL), leczona antybiotykiem	Leczenie bezpośrednio przed hospitalizacją – 80 Leczenie w trakcie hospitalizacji – 13	3,1
Zapalenie oskrzeli i/lub płuc	71	2,3
Zakażenie układu moczowego	18	0,6
Angina	22	0,7
Zapalenie m. serca	5	0,2
Zapalenie stawów	1	0,03
Alergiczne zapalenie skóry	13	0,4
Zapalenie spojówek	3	0,1
Wszawica	29	1,0
Świerzb	49	1,6
Pasożyty przewodu pokarmowego (w tym lamblioza)	14 (3)	0,5 (0,3)

Tabela III. Współistnienie zakażenia HBV wśród chorych na wzv A
Table III. HBV infection in patients with hepatitis A

Markery zakażenia HBV	Chorzy na wzv A	Odsetek ogółu
HBsAg (+) HBeAg (+)	35	8,4
HBsAg (+) HBeAg (-)	46	11,0
HBsAg (-) anty-HBc (+)	336	80,6
Razem	417	100

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu A może klinicznie przybierać formę od skąpoobjawowej, bezżółtaczkowej poprzez klasyczne ostre wzv z typowymi wykładnikami biochemicznymi, do niezwykle rzadko opisywanej postaci wzv o przebiegu piorunującym, prowadzącej w części przypadków do zgonu.

Przebieg kliniczny wzv typu A ma wyraźne odniesienie do wieku. Zaobserwowano, że ponad 90% zakażeń u dzieci w wieku poniżej piątego roku życia, a wśród dorosłych 25–50% może przebiegać bezobjawowo. W różnych badaniach epidemiologicznych stosu-

nek postaci bezzółtaczkowych do żółtaczkowych szacowany jest zależnie od wieku chorych w przedziale od 12:1 do 1:3,5 – 1:4,5 (2, 3).

Analiza przebiegu okresu objawów wstępnych w przedstawionym materiale wykazała wyraźną przewagę dolegliwości dyspeptycznych i zwykle krótki czas ich trwania, rzadko występowały objawy grypopodobne, osłabienie, senność.

Krótki, kilkudniowy okres prodromalny z przewagą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego nad rzekomogrypowymi obserwowali także Kassur w trakcie epidemii w Ustrzykach Dolnych i sąsiadujących gminach (4) oraz autorzy opracowujący ogniska zachorowań na wzw A w Jeleniej Górze i wsiach województwa lubelskiego (5, 6). W tej ostatniej grupie przypadków u dzieci wiejskich regionu lubelskiego dość często odnotowywano także objawy nieżytu górnych dróg oddechowych w okresie bezpośrednio poprzedzającym przyjęcie do szpitala.

Podobne objawy obserwowano w innych regionach świata zarówno w trakcie epidemii jak i w sporadycznych zachorowaniach na wzw A (7, 8, 9).

Podczas ogromnej epidemii, która miała miejsce w Szanghaju w okresie od stycznia do maja 1988 roku, a związana była z masowym spożyciem surowych skorupiaków, znacznie przeważali chorzy w wieku 20–40 lat. Z ogólnej analizowanej liczby 3084 zachorowań, związanych z masowym spożyciem skorupiaków, u ponad 80% chorych wystąpiły objawy ze strony przewodu pokarmowego, a u 78% gorączka (10).

Droga zakażenia HAV wydaje się nie mieć istotnego znaczenia dla przebiegu klinicznego choroby. W kilkudziesięcioposobowej grupie dorosłych pacjentów, którzy ulegli krwiopochodnemu zakażeniu HAV, u prawie wszystkich pacjentów występowały w zespole prodromalnym dolegliwości dyspeptyczne, biegunka, niewiele rzadziej także objawy grypopodobne (11).

W opisaną przez mnie grupie 3040 chorych na wzw typu A przebieg kliniczny choroby w znacznej większości przypadków był lekki (46,7%) lub średnio ciężki (52,3%). Odnotowano jednak dwa zgony spowodowane bezpośrednio obrzękiem mózgu w przebiegu niewydolności wątroby, rozwijającej się burzliwie w piorunującym zapaleniu wątroby typu A. Dramatyczny przebieg dotyczył chłopców sześciolatniego i trzynastoletniego pochodzących z ognisk zachorowań rodzinnych. U młodszego z nich potencjalnym czynnikiem ryzyka, odpowiedzialnym za niepomysłny przebieg choroby mogło być podawane w wywiadzie zatrucie lekami nasennymi, które miało miejsce dwa lata wcześniej. Wiadomo, że chłopiec był z tego powodu hospitalizowany. U starszego chłopca natomiast, poza wykryciem przeciwciał anti-HBc, nie stwierdzano żadnych dodatkowych ewentualnych obciążań wpływających niekorzystnie na przebieg kliniczny ostrego wzw. W obu przypadkach czas obserwacji i leczenia był bardzo krótki, wyniósł jedną i trzy doby.

Interesująca okazała się rozpiętość czasu hospitalizacji chorych z powodu wzw A. Ponad 90% chorych nie wymagało leczenia dłuższego ponad sześć tygodni, większość pozostawała w oddziale od dwóch do czterech tygodni (67,6%), co jest przeciętnym czasem hospitalizacji. Jednak w analizie porównawczej czasu leczenia wzw A we własnych obserwacjach i w innych epidemiach zwraca uwagę coraz dłuższe utrzymywanie się objawów ostrej choroby (9, 15, 16). Najdłuższy czas obserwacji i leczenia szpitalnego wyniósł 127 dni. Niemalą grupę ($n=64$; 2,1%) stanowili chorzy hospitalizowani więcej niż jeden raz, dla których czas leczenia w szpitalu liczony był łącznie. Powodem ponownej hospitalizacji było zwykle zaostrzenie choroby, objawiające się pogorszeniem samopoczucia, nasileniem dolegliwości bólowych brzucha, nawrotem dolegliwości dyspeptycznych, wzrostem wartości aminotransferaz.

Na przestrzeni ostatnich 35 lat spostrzega się pewne zmiany dotyczące wieku chorych, a także obrazu klinicznego choroby, z narastaniem odsetka zachorowań średnio ciężkich, ciężkich oraz przewlekających się.

I tak we wspomnianej wcześniej, a opisanej przez Kassura i wsp. epidemii wzv A na terenie miasta Ustrzyki Dolne i pięciu gmin towarzyszących, przeważały przypadki o przebiegu lekkim (w tym także bezzółtaczkowe), stanowiąc blisko 90% wszystkich zachorowań. Zaledwie u jednego chorego (0,1%) opisano objawy ciężkiego wzv. Nie odnotowano przypadków niewydolności wątroby z encefalopatią, ani zgonów. Największa grupa chorych (51%) nie była leczona dłużej niż 20 dni, a powyżej 30 dni hospitalizowanych było zaledwie 9% ogółu chorych (w tym 8 osób – 0,8% – leczonych powyżej 42 dni). Ciężkość choroby miała związek z wiekiem – wśród chorych do 15 lat sporadycznie obserwowano średnio ciężkie wzv. Ta postać przeważała u nielicznej grupy chorych powyżej 50 roku życia (4). Przewlekanie się procesu chorobowego obserwowano w pojedynczych przypadkach w prawie dwuletniej obserwacji od momentu zachorowania (12).

Lekki przebieg choroby dominował także wśród chorych pochodzących z ogniska epidemicznego w Jeleniej Górze (97,6%), krótki był tam również średni czas leczenia w oddziale szpitalnym – zaledwie 19 dni (5).

W sporządzonym opisie epidemii z terenu województwa gdańskiego zwraca uwagę narastanie odsetka przebiegów średnio ciężkich, w porównaniu z epidemią z połowy lat siedemdziesiątych, czego nie sposób wytłumaczyć jedynie prostą zależnością od wzrastającego wieku hospitalizowanych pacjentów, wyraźnie bowiem nie obserwowano zmian liczebności kolejnych grup wiekowych w przebiegu tych dwóch epidemii. Ponadto u młodych chorych, w epidemii z terenu województwa gdańskiego w wieku od 0 do 20 lat obserwowano przebieg średnio ciężki w 47%. Niemniej w kolejnych przedziałach wiekowych stwierdzano rosnącą przewagę grupy średnio ciężkich i ciężkich przypadków wzv A (ryc. 2).

W zachorowaniach pochodzących z lat 90-tych zaznacza się stopniowe narastanie odsetka przypadków średnio ciężkich i ciężkich nawet wśród dzieci (6). Ciężkie lub cholestatyczne wzv A obserwowano u 5% chorych, leczonych w Śląskiej Klinice Chorób Zakaźnych w latach 1989 – 1993, w tej samej grupie cechy przewlekania się w czasie i utrzymywania objawów choroby powyżej 3 miesięcy stwierdzono zaledwie u 8% chorych (13).

Według wielu autorów całkowity powrót do zdrowia obserwowany był u 99% chorych. Odsetek zgonów szacowano na 0,1%-0,5% i wykazywał wyraźną dodatnią korelację z rosnącym wiekiem pacjentów sięgając jednak wartości 1,5% u osób powyżej 40 roku życia (14, 15, 16, 17). W innych pracach analiza zależności częstości występowania piorunującego zapalenia wątroby z niewydolnością narządu – w odniesieniu do różnych czynników sprawczych – wskazuje na 7% udział HAV w powyższej patologii wątroby. U osób przewlekle zakażonych innymi wirusami hepatotropowymi (szczególnie HCV) istnieje większa możliwość rozwinięcia się piorunującego przebiegu wzv, o niepomyślnym rokowaniu, po zakażeniu HAV (15).

PODSUMOWANIE

1. Przebieg choroby wstępnej w analizowanym materiale nie odbiegał od podobnych opisów w opracowaniach innych autorów.
2. W porównaniu z innymi opisami wcześniej obserwowanych wzrostów zachorowań na wzv A zauważalny jest spadek odsetka przypadków lekkich i niepowikłanych. Odnoto-

wano dwa zgony bezpośrednio spowodowane ostro i gwałtownie narastającą niewydolnością wątroby.

3. Nieprawidłowości funkcji innych narządów i układów odnotowano u blisko 30% chorych na wzv A.

K Sikorska

THE CHOSEN CLINICAL ASPECTS OF HEPATITIS A DURING
THE EPIDEMIOLOGICAL INCREASE OF MORBIDITY IN GDAŃSK PROVINCE,
IN YEARS 1991–1993

SUMMARY

Objective. Clinical analysis of hepatitis A cases among patients hospitalized during the last increase of morbidity, in years 1991–1993, in Gdańsk province. **Material and methods.** Retrospective examination of 3040 cases of hepatitis A from the departments of infectious diseases in Gdańsk that was executed basing on medical documents. **Results.** There were no significant differences in number of patients according to sex (51,8% – men), persons in age 11–20 yrs were in the majority (39,8%), 91% of patients were younger than 30 yrs. The time of treatment wasn't equal, it usually fluctuated from 2 to 4 weeks (92% of cases). Groups of men became more numerous in comparison to women parallelly with prolongation of hospitalization time. Patients older than 20 yrs were more often observed and cured at the hospital than younger ones. Mild clinical course was observed in 1464, moderate in 1548, severe in 26 and fulminant in 2 cases. In some cases there were noted symptoms of malfunction of other organs as skin, joints, respiratory, cardiovascular, digestive systems. 417 patients demonstrated serological markers of persistent or past HBV infection. **Conclusions.** 1. The course of initial disease was similar as in other papers. 2. More than 90% of patients were treated no longer than 6 weeks. Together with prolongation of hospitalization time groups of men and older patients became more numerous. 3. Mild and moderate cases dominated in clinical analysis, two deaths were noted. 4. Malfunction of other organs was observed in nearly of 30% of patients.

PIŚMIENNICTWO

1. Juszczyk J. Wirusowe zapalenie wątroby typu A. W: Brzozowski R, red. Choroby wątroby i dróg żółciowych. Wyd 3. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1998:199–201.
2. Battegay M, Gust ID, Feinstone SM. Hepatitis A virus. W: Principles and practice of infectious diseases, red. Mandell J. L., Bennett J. E., Dolin R. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo; Churchill Livingstone Inc. 1995:1635–56.
3. Sun Yong-De, Zhang Yu-Cheng, Ren Yin-Hai, i in. Clinical/subclinical case ratio in hepatitis A. *Lancet* 1988;2;1082–3.
4. Kassur B, Janeczko J, Olejnik Z, i in. Aspekty kliniczne epidemii wirusowego zapalenia wątroby typu A na terenie miasta Ustrzyki Dolne i gmin sąsiadujących. *Przegl Epid* 1978;32(4):409–16.
5. Dobrawski W, Garbulińska E, Gładysz A, i in. Analiza kliniczna epidemii wirusowego zapalenia wątroby typu A w Jeleniej Górze. *Mat Nauk XI Zjazdu PTE i LChZ, Puławy*; 1988:396–9.
6. Franczak T., Modrzewska B., Policzekiewicz P, i in. Epidemia wirusowego zapalenia wątroby typu A w Bychawie i okolicy. *Mat Nauk XIII Zjazdu PTE i LChZ, Poznań*; 1994:11–2.
7. Joseph PR, Millar JD, Henderson DA, i in. An outbreak of hepatitis traced to food contamination. *N Engl J Med* 1965;273(4):188–94.
8. Storch G, McFarland LM, Kelso K, i in. Viral hepatitis associated day care centers. *JAMA* 1979; 242(14):1514–8.
9. Tong MJ, El-Farfa NS, Grew MI. Clinical manifestation of hepatitis A: recent experience in a Community Teaching Hospital. *J Infect Dis* 1995;171(Suppl 1):S15–S18.

10. Zhang Xiaochi. Epidemiological and clinical observation on 3084 cases of hepatitis A in Shanghai. *Hepato*l 1990;20(3).
11. Weisfuse IB, Graham DJ, Will M, i in. An outbreak of hepatitis A among cancer patients treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *J Infect Dis* 1990;161:647-52.
12. McDonald G, Courtney M, Shattock A, i in. Prolonged IgM antibodies and histopathological evidence of chronicity in hepatitis A. *Liver* 1989;9:223-8.
13. Dziambor AP, Beniowski M, Adamek B, i in.: Próba analizy epidemiologiczno-klinicznej chorych z wzw A hospitalizowanych w okresie pięcioletnim w I Klinice Chorób Zakaźnych Śl. AM. *Mat Nauk XIII Zjazdu PTE i LChZ, Poznań* 1994;9-10.
14. Schiodt FV, Attilasov E, Shakil AO, i in. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999;5(1):29-34.
15. Vento S, Garofano T, Renzini C, i in. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338(5):286-90.
16. Grady JG. Fulminant hepatitis in patients with chronic liver disease. *J Viral Hep* 2000;7(Suppl. 1):9-10.
17. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, i in. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998;128(2):111-4.

Adres autorki:

Katarzyna Sikorska
Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk