

К ВОПРОСУ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЗАЦИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Белоконова Л.В.¹, Киселева В.В.¹, Провоторов В.Я.¹, Рогова Ю.А.¹, Титарева Л.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: Ludmila2611@yandex.ru

С целью выявления ранних критериев прогноза хронизации вирусных гепатитов для оптимизации диспансерного наблюдения за реконвалесцентами было обследовано 125 больных острым вирусным гепатитом различной этиологии, находящихся на стационарном лечении в ОБУЗ «ОКИБ им. Н.А. Семашко». Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин в возрасте от 23 до 35 лет, у которых было исключено наличие маркеров вирусных гепатитов путем проведения ИФА сыворотки крови. В динамике заболевания определялось содержание ионов железа в сыворотке крови. Установлено, что уровень сывороточного железа достоверно повышается в разгар заболевания у всех пациентов ($p < 0,05$). По мере угасания клинических проявлений происходит нормализация уровня железа в сыворотке крови, однако у части больных даже после клинического выздоровления и нормализации лабораторных показателей уровень сывороточного железа сохраняется достоверно выше нормы. При дальнейшем наблюдении за реконвалесцентами, выписанными с гиперсидеремией, у 80% пациентов установлен диагноз хронический вирусный гепатит. Таким образом, в период диспансерного наблюдения необходимо уделять наиболее пристальное внимание группе реконвалесцентов, у которых вероятность хронизации крайне велика.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, сывороточное железо, диспансерное наблюдение.

IDENTIFICATION OF RISK OF VIRAL HEPATITIS CHRONIZATION

Belokonova L.V.¹, Kiseleva V.V.¹, Provotorov V.Ya.¹, Rogova Yu.A.¹, Titareva L.V.¹

¹Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: Ludmila2611@yandex.ru

In order to identify early criteria for predicting chronization of viral hepatitis and optimization of in-patient observation for reconvalescence, 125 patients with acute hepatitis from different etiologies were examined, located in the infectious diseases hospital. The control group was composed by 30 healthy men with age range between 23 and 35 year old, whose markers for viral hepatitis were negative according to ELISA test results. The pathological process was determined by the presence of ions of Iron in the blood serum. It was determined the Iron serum level was increased in all patients during the progression of the disease ($p < 0,05$). After extinction of clinical manifestations Iron serum level is normalized, however some patients even after the clinical recovery and normalization of laboratory parameters, Iron serum level is still above normal. In further observation of patients in reconvalescent period, patients discharged with hypersideremia, 80% of patients were diagnosed with chronic viral hepatitis. In this case, during period of in-patient care it is mandatory to give closer attention to the group of reconvalescence whose the chronization risk is extremely great.

Keywords: chronic viral hepatitis, serum iron, in-patient care.

В настоящее время более 1,5 млрд человек имеют хронические заболевания печени, при этом в общей структуре заболеваемости хронические вирусные гепатиты составляют 70-80%. Хронизацию чаще вызывают вирусы гепатитов С и В, В в сочетании с D, G [1]. Прогноз после перенесенного острого вирусного гепатита напрямую зависит от своевременности и адекватности диспансерного наблюдения за теми реконвалесцентами, у которых вероятность хронизации крайне велика. Необходимо правильно определить состояние конкретного больного, оценить лабораторные данные, вероятность дальнейшего исхода заболевания с целью проведения своевременного и индивидуального подхода в период диспансерного наблюдения за реконвалесцентами [2].

При вирусных гепатитах параллельно с нарушениями всех видов обмена веществ нарушается и обмен микроэлементов. По мере выздоровления нормализуется пигментный, углеводный, белковый обмен печени, однако обмен микроэлементов отстает и от клинического выздоровления, и от нормализации биохимических показателей [3]. Печень принимает непосредственное участие в обмене железа. Она является депо для этого микроэлемента, в ней синтезируются сложные железосодержащие органические соединения, имеющие жизненно важное значение [4]. Поэтому любое заболевание печени будет в той или иной степени влиять на уровень этого катиона в сыворотке крови. Исследованиями последних лет доказано, что последствия нарушения обмена железа могут неблагоприятно повлиять на течение хронических гепатитов, увеличить риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, а также способствовать избыточному образованию коллагена в печени [5; 6], что позволяет предположить наличие патогенетической связи между заболеваниями печени и нарушениями метаболизма железа. Это указывает на необходимость и целесообразность изучения особенностей изменения обмена железа начиная с ранней стадии развития патологического процесса в печени, который в конечном итоге может привести к развитию хронического гепатита.

Цель исследования выявить ранние критерии прогноза хронизации вирусных гепатитов для оптимизации диспансерного наблюдения за реконвалесцентами.

Материалы и методы. Группу обследования составили 125 больных острым вирусным гепатитом различной этиологии (40 больных вирусным гепатитом А (ВГА), 45 больных вирусным гепатитом В (ВГВ) и 40 пациентов с вирусным гепатитом С (ВГС)), находившихся на стационарном лечении в ОБУЗ «ОКИБ им. Н.А. Семашко». Критерии включения в исследование: лица мужского пола, возраст от 22 до 46 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин в возрасте от 23 до 35 лет, у которых с помощью методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови маркеры вирусных гепатитов не обнаружены.

Критерии исключения из исследования: вирусные микст-гепатиты, сахарный диабет, наличие в анамнезе перенесенных заболеваний почек, указание на прием каких-либо лекарственных средств, занятие спортом с большими физическими нагрузками, склонность к ожирению.

Все пациенты обследованы в соответствии со стандартами оказания специализированной помощи больным вирусными гепатитами. Диагноз был подтвержден обнаружением специфических маркеров вирусных гепатитов методами ИФА и ПЦР. Всем пациентам проводилось определение уровня железа в сыворотке крови с использованием фотокolorиметрического метода с применением реактивов фирмы «Био-Ла-Тест». Для

проверки значимости различий между показателями контрольной группы и исследуемых групп применяли критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Коэффициент корреляции сравниваемых величин определяли по Пирсону. Для исследования влияния факторов риска рассчитывали критерий хи-квадрат (χ^2), который позволяет оценить статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) [7].

Все пациенты получали лечение в соответствии со стандартами оказания специализированной помощи больным вирусными гепатитами.

Результаты исследования и их обсуждение. При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что 30,4% больных отмечали пребывание в семейных очагах ВГА, 27,2% обследуемых указали на факт хирургического вмешательства за последние полгода (перенесенные операции и др.), посещение стоматолога в течение последних 6 месяцев установлено у 16,8% пациентов. Факт инъекционного употребления наркотиков указали 9,6% опрошенных. Лишь у 19,2% эпидемиологический анамнез не выявлен.

При анализе жалоб у 93,4% пациентов отмечался диспепсический синдром (сниженный аппетит, тошнота), у 64,7% больных наблюдался выраженный астеновегетативный синдром, 74,4% обследуемых отмечали неинтенсивные боли в правом подреберье, у 32% больных наблюдался кожный зуд разной степени интенсивности.

Желтушность кожи и склер различной интенсивности наблюдалась в 88,0% случаев, гепатомегалия различной выраженности отмечалась у всех пациентов, у 68% больных отмечалась болезненность печени при пальпации, у 36,8% отмечалась спленомегалия (табл. 1).

Таблица 1

Частота основных клинических симптомов у больных острыми вирусными гепатитами, %

Симптомы	ВГА (n=40)	ВГВ (n=45)	ВГС (n=40)
Желтушность кожи и склер	100	93,3	70
Гепатомегалия	100	100	100
Спленомегалия	90	17,8	5
Кожный зуд	20	62,2	10
Темная моча	97,5	84,4	55
Ахолия стула	15	26,7	4

В период разгара заболевания отмечалось повышение концентрации сывороточного железа у всех обследуемых, причем достоверных различий в уровне ионов железа в

сыворотке крови при ВГА, ВГВ и ВГС нами не выявлено ($p>0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Биохимические показатели при вирусных гепатитах в период разгара заболевания

Биохимические показатели	ВГА	ВГВ	ВГС	Контрольная группа
Концентрация ионов железа, мкмоль/л	62,2±1,7*	68,4±1,2*	57,7±1,7*	21,6±0,9
АЛТ (аланинаминотрансфераза), Ед/л	343,2±10,8*	344,2±9,4*	208±8,9*	24,1±4,6
Билирубин общий, мкмоль/л	106,5±9,2*	127,7±8,8*	80,2±8,5*	9,1±2,0
Тимоловая проба, ed	15,0±1,4*	14,2±1,0*	7,3±1,3*	1,3±0,20

Примечание: * - различия с показателями контрольной группы достоверны ($p < 0,05$).

При определении взаимосвязи между выраженностью основных патофизиологических синдромов и уровнем сывороточного железа нами выявлена сильная корреляционная связь между выраженностью цитолитического синдрома и уровнем железа в сыворотке крови ($r=0,9$, $p<0,001$) и слабая корреляционная связь с выраженностью холестатического и мезенхимально-воспалительного синдромов ($r=0,55$, $p<0,001$) ($r=0,4$, $p<0,001$).

При повторном биохимическом исследовании (через 10 дней от начала лечения): у 30,4% больных уровень общего билирубина снизился до нормы; наметилась тенденция к снижению активности АЛТ, уровня тимоловой пробы; уровень железа в сыворотке крови снизился по сравнению с периодом разгара заболевания ($p<0,05$), однако был еще значительно выше нормы ($p<0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Биохимические показатели при вирусных гепатитах в динамике заболевания

Биохимические показатели	ВГА	ВГВ	ВГС	Контрольная группа
Концентрация ионов железа, мкмоль/л	39,5±1,6*	51,0±1,9*	45,3±1,4*	21,6±0,9
АЛТ (аланинаминотрансфераза), Ед/л	202,4±5,6*	206,6±4,1*	152,4±3,2*	24,1±4,6
Билирубин общий, мкмоль/л	46,6±5,1*	45,9±3,7*	30,1±3,2*	9,1±2,0
Тимоловая проба, ed	13,8±1,0*	9,9±0,8*	7,3±1,3*	1,3±0,20

Примечание: * - различия с показателями контрольной группы достоверны ($p < 0,05$).

Перед выпиской количество железа в сыворотке крови нормализовалось у 19 (47,5%) больных ВГА, у 10 (22,2%) больных ВГВ и у 3 (7,5%) больных ВГС, у остальных пациентов

уровень железа в сыворотке крови сохранялся достоверно выше нормы. Нормализовалось содержание общего билирубина в крови; уровень АЛТ и тимоловой пробы перед выпиской в среднем превышает показатели контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Биохимические показатели при вирусных гепатитах перед выпиской

Биохимические показатели	ВГА	ВГВ	ВГС	Контрольная группа
Концентрация ионов железа, мкмоль/л	30,6±1,9	38,6±1,7*	37,8±1,4*	21,6±0,9
АЛТ (аланинаминотрансфераза), Ед/л	89,4±4,1*	84,1±3,8*	97,3±3,1*	24,1±4,6
Билирубин общий, мкмоль/л	21,5±1,4	23,6±0,9	20,7±1,6	9,1±2,0
Тимоловая проба, ed	9,7±0,8	7,5±0,7	4,3±1,3	1,3±0,20

Примечание: * - различия с показателями контрольной группы достоверны ($p < 0,05$).

Таким образом, у 93 (74,4%) реконвалесцентов уровень железа в сыворотке крови не достиг нормы даже к моменту выписки, несмотря на нормализацию клинических данных и большинства лабораторных показателей, что указывает на не закончившийся процесс восстановления функций печени. С повышенным уровнем железа были выписаны: 21 больной ВГА, 35 больных ВГВ, 37 больных ВГС.

Дальнейшее диспансерное наблюдение за реконвалесцентами (в течение 4 недель после выписки из стационара) показало, что у больных, перенесших ВГА, уровень железа достиг средних показателей контрольной группы наряду с нормализацией остальных клинико-лабораторных данных. У реконвалесцентов ВГВ и ВГС уровень железа в сыворотке крови в среднем оставался повышенным по сравнению с контрольной группой, средние показатели уровня АЛТ также достоверно выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 5).

Таблица 5

Биохимические показатели в течение 4 недель после выписки

Биохимические показатели	ВГА	ВГВ	ВГС	Контрольная группа
Концентрация ионов железа, мкмоль/л	20,4±0,8	29,8±1,6*	33,4±1,7*	21,6±0,9
АЛТ (аланинаминотрансфераза), Ед/л	24,8±0,6	36,4±0,9	38,8±1,6*	24,1±4,6
Билирубин общий, мкмоль/л	13,54±0,8	16,52±0,9	16,92±1,1	9,1±2,0
Тимоловая проба, ed	2,4±0,02	4,1±0,06	4,6±0,12	1,3±0,20

Примечание: * - различия с показателями контрольной группы достоверны ($p < 0,05$).

Дальнейшее наблюдение за реконвалесцентами через 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара показало, что у 24 больных ВГВ и 34 больных ВГС, выписанных с повышенной концентрацией железа в сыворотке крови, диагностирован хронический вирусный гепатит.

Для установления такого фактора риска, как сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, мы сравнили группу больных хроническим вирусным гепатитом и группу пациентов, у которых острый вирусный гепатит закончился выздоровлением. Установлено, что в группе больных хроническим вирусным гепатитом сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический гастродуоденит, хронический панкреатит, холецистит) встречались в 60,3% случаев, что достоверно выше, чем у реконвалесцентов с благоприятным исходом (18,1%) ($\chi^2 = 23,317$, $df = 1$, $p < 0,001$).

Не вызывает сомнения влияние на исход заболевания такого фактора риска, как систематическое употребление алкоголя. В группе лиц с хроническим вирусным гепатитом алкогольный анамнез установлен в 46,5% случаев, что достоверно выше, чем в сравниваемой группе (21,2%) ($\chi^2 = 8,956$, $df = 1$, $p = 0,003$).

Для каждого из исследуемых факторов, влияющих на хронизацию вирусного гепатита, были рассчитаны диагностические коэффициенты (ДК) и их информативность (J) по формуле Кульбака: $J = ДК \cdot (P_1 - P_2)$, где J – информативность диагностического коэффициента; ДК – диагностический коэффициент; P_1 – относительная частота признака в группе больных острым вирусным гепатитом, закончившимся переходом в хроническую форму, P_2 – относительная частота признака в группе больных острым вирусным гепатитом, закончившимся выздоровлением, выраженная в долях от единицы [8]. Диагностический коэффициент вычисляли по формуле: $ДК = 10 \cdot \lg P_1/P_2$ (табл. 6).

Таблица 6

Информативность диагностических признаков, прогнозирующих хронизацию вирусного гепатита

Признак	P_1	P_2	ДК	J
Железо сыворотки крови $> 26,2$ мкмоль/л (через месяц после выписки из стационара)	1,00	0,37	4,3	2,7
Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта	0,60	0,18	5,2	2,1
Систематическое употребление алкоголя в анамнезе	0,46	0,21	3,4	0,9

Все изученные признаки обладают диагностической информативностью (больше 0,5), и их можно использовать для прогнозирования хронизации вирусного гепатита.

Выводы. Таким образом, установлено, что клиническое выздоровление и

нормализация лабораторных показателей в большинстве случаев опережают нормализацию уровня сывороточного железа, что указывает на продолжающийся воспалительный процесс в печени и с высокой вероятностью дает основание предполагать, что у данной группы пациентов возможен переход процесса в хронический вирусный гепатит. Также хронизации вирусного гепатита способствуют такие факторы риска, как сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта и систематическое употребление алкоголя в анамнезе. Необходимо выявлять сочетание вышеназванных факторов при планировании дальнейшего врачебного наблюдения за пациентами. Данной группе реконвалесцентов необходимо уделять наиболее пристальное внимание в период диспансерного наблюдения. При выписке из стационара наряду с другими биохимическими показателями необходимо определять уровень сывороточного железа для выявления групп риска хронизации процесса.

Список литературы

1. Хронические гепатиты: диагностика, лечение, профилактика и экспертиза временной трудоспособности: учебное пособие / Н.М. Балабина; ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики. – Иркутск: ИГМУ, 2017. – 108 с.
2. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н.Д. Ющук [и др.]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 160 с.
3. Белоконова Л.В. Нарушение метаболизма железа при вирусных гепатитах / Л.В. Белоконова, В.Я. Провоторов // Проблемы медицины в современных условиях: сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практич. конф. - 2017. - С. 33-35.
4. Лукина Е.А. Метаболизм железа в норме и при патологии / Е.А. Лукина, А.В. Деженкова // Клиническая онкогематология. - 2015. – №8 (4). – С. 355–361.
5. Жданов К.В. Характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, В.С. Чирский и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2009. - № 1. - С. 10-17.
6. Бурневич Э.З. Хронический вирусный гепатит С и синдром перегрузки железом / Э.З. Бурневич, М.В. Северов, М.М. Северова // Гастроэнтерология. – 2014. - № 2 (52). – С. 69-74.
7. Унгурияну Т.Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / Т.Н. Унгурияну, А.М. Гржибовский // Экология человека. - 2011. - № 5. - С. 55-60.
8. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.