

Динаміка біохімічних параметрів і функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на гострий гепатит В із хронічним уживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2017;5(6):282-285. doi: 10.22141/2312-413x.5.6.2017.122142

Резюме. В роботі показано, що у хворих на гострий гепатит В із хронічним уживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах відбуваються більш виражені функціональні порушення стану вегетативної нервової системи з розвитком вегетативного дисбалансу у бік ваготонії, які зберігаються і в періоді реконвалесценції.

Ключові слова: гострий гепатит В; варіабельність ритму серця; алкоголь

Вступ

Гепатит В залишається актуальною проблемою охорони здоров'я багатьох країн світу. Незважаючи на високу ефективність профілактичних заходів, щорічно первинно інфікуються вірусом гепатиту В (HBV) понад 50 млн і приблизно 2 млн людей помирають від захворювань печінки, пов'язаних із цією інфекцією [1]. Відомо, що гострий гепатит В (ГГВ) небезпечний можливості розвитку тяжких форм, певним рядом клінічних проявів від гострої до хронічної інфекції (у 10–15 % хворих), цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [2]. Однак серед усіх форм гострої HBV-інфекції майже в 1 % пацієнтів розвивається фульмінантний гепатит, при якому смертність становить найвищий рівень — близько 70 % [3].

Незважаючи на велику кількість наукових робіт, присвячених вивченню патогенезу ГГВ, останніми роками увагу дослідників привертає визначення ролі вегетативної дисфункції, що супроводжується гуморальними змінами, пов'язаними з дисбалансом нейромедіаторів, гормонів та інших біологічно активних речовин [4]. При цьому одним із механізмів хронізації гепатитів різної етіології на сьогодні вважається порушення функціональної активності вегетативної нервової системи (ВНС) [4, 5].

Мета дослідження: визначення динаміки біохімічних показників і спектральних показників варіабельності ритму серця (ВРС) у хворих на гострий гепатит В із хронічним уживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах.

Матеріали та методи

Під спостереженням було 113 хворих на гострий гепатит В, які проходили обстеження та лікування у відділенні № 2 Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької обласної ради» за період 2013–2015 років. Усі хворі введені до дослідження за випадковою ознакою та письмовою інформованою згодою пацієнтів. Серед обстежених пацієнтів 66 (58,4 %) чоловіків і 47 (41,6 %) жінок. Всі пацієнти лікувалися базисними засобами та були обстежені двічі: при госпіталізації і на момент виписки зі стаціонару.

При розподілі хворих на ГГВ за групами враховували наявність або відсутність хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах із використанням класифікації вживання алкогольних напоїв з урахуванням періодичності й дози спожитого алкоголю [6]. Першу (1-шу) групу становили 42 хворі із наявністю хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, 2-гу групу — 71 хворий без цього фактора.

Дослідження ВРС методом комп'ютерної кардіоінтервалометрії проводили з використанням електрокардіографічної діагностичної системи «CardioLab-2000» за стандартною методикою, розробленою робочою групою Європейського товариства кардіології й Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [7]. Контрольна група — 20 здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмі «Statistica® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Обчислювали середні значення (M), середні помилки середньої арифметичної (m), вираховували відсоток відхилення від відповідних у групах порівняння. Для оцінки вірогідності різниці ознак між двома незалежними вибірками застосовували непараметричні статистичні методи: критерій Манна — Уїтні — для кількісних ознак; метод χ^2 — для якісних ознак. Для оцінки ступеня зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена з обчислення коефіцієнту кореляції (r).

Результати та обговорення

У результаті біохімічних досліджень крові в розпал ГВ у хворих 1-ї групи середній показник вмісту загального білірубину у сироватці крові становив $203,8 \pm 11,5$ мкмоль/л і був вищим ($p < 0,05$) від цього показника — $170,3 \pm 6,6$ мкмоль/л — у пацієнтів 2-ї групи. При порівнянні вираженості цитолітичного синдрому виявлено відсутність статистично значущої різниці між 1-ю та 2-ю групами ($p > 0,05$). Так, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) у сироватці крові хворих 1-ї групи становила $9,6 \pm 0,4$ ммоль/год·л та $9,2 \pm 0,3$ ммоль/год·л відповідно ($p > 0,05$).

Дослідження функціонального стану ВНС у хворих 1-ї групи показало зниження ($p < 0,01$) порівняно

з показниками здорових людей загальної потужності спектра ВРС (Total power), потужності спектра впливу гуморальних систем (VLF) та потужності спектра низькочастотних коливань (LF), що відображає активність симпатичного відділу ВНС. Відзначено підвищення ($p < 0,001$) потужності спектра високочастотних коливань (HF), що відображає активність парасимпатичного відділу. При аналізуванні відносного внеску окремих компонентів вегетативної регуляції встановлено зниження ($p < 0,001$) частки симпатичних впливів (LF norm) та підвищення парасимпатичних впливів (HF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції, порівняно зі здоровими особами. Зазначені вище зміни свідчать про розвиток парасимпатикотонії ($p < 0,001$) у хворих 1-ї групи, що підтверджує зменшення індексу вегетативної регуляції у цих хворих на 58,5 % порівняно зі здоровими людьми (табл. 1).

У хворих 2-ї групи, порівняно зі здоровими людьми, зареєстровано зниження ($p < 0,05-0,001$) показника Total power ВРС, потужності спектра VLF, потужності спектра LF із підвищенням потужності спектра HF. Зазначені зміни свідчать не тільки про зменшення функціональної активності ВНС, але й про наявність вегетативного дисбалансу в бік ваготонії. Це підтверджує збільшення ($p < 0,001$) частки HF norm на 59,9 % та зниження ($p < 0,001$) частки LF norm на 36 % у загальному спектрі вегетативної регуляції й зниження ($p < 0,01$) індексу вегетативного балансу на 53,1 % порівняно зі здоровими людьми (табл. 1).

При порівняльному аналізі спектральних параметрів ВРС у хворих на ГВ у період розпалу, залежно від наявності ознак хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, не встановлено ($p > 0,05$) вірогідних відмінностей змін у параметрах, що були досліджені (табл. 1).

У період реконвалесценції на тлі нормалізації рівня загального білірубину у більшості пацієнтів обох груп зниження активності АлАТ у сироватці крові

Таблиця 1. Спектральні показники ВРС при госпіталізації у хворих на ГВ залежно від хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах (M \pm m)

Показник	Здорові люди (n = 20)	Хворі (n = 113)	
		1-ша група (n = 42)	2-га група (n = 71)
Total power, мс ²	4287,45 \pm 254,12	3056,27 \pm 255,91*	3228,17 \pm 273,51*
VLF, мс ²	1698,02 \pm 151,36	1055,11 \pm 103,46*	1149,25 \pm 189,13*
LF, мс ²	1545,87 \pm 97,33	628,12 \pm 77,76*	661,69 \pm 112,04*
LF norm, %	65,87 \pm 2,06	41,14 \pm 1,89*	42,18 \pm 2,48*
HF, мс ²	749,13 \pm 71,22	2077,17 \pm 121,87*	1963,31 \pm 121,48*
HF norm, %	34,78 \pm 2,13	57,12 \pm 2,09*	55,62 \pm 2,16*
LF/HF	2,22 \pm 0,25	0,92 \pm 0,09*	1,04 \pm 0,27*

Примітки: * — різниця вірогідна порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05-0,01$); Total power — загальна потужність спектра варіабельності ритму серця; VLF — потужність спектра впливу гуморальних систем; LF — потужність спектра низькочастотних коливань; LF norm — симпатичний вплив; HF — потужність спектра високочастотних коливань; HF norm — парасимпатичний вплив.

хворих 1-ї групи відбувалося повільніше, ніж у пацієнтів 2-ї групи. Активність цього ферменту в зазначений період залишалася вищою ($p < 0,05$) у пацієнтів 1-ї групи і становила $2,33 \pm 0,17$ ммоль/год·л проти $1,82 \pm 0,07$ ммоль/год·л у хворих 2-ї групи.

При дослідженні функціонального стану ВНС при виписці у хворих 1-ї групи зареєстровано підвищення ($p < 0,05$) потужності спектра VLF у порівнянні з періодом розпалу, при цьому показник не відрізнявся ($p > 0,05$) від аналогічного параметра здорових осіб. Крім того, у хворих 1-ї групи відзначено вірогідне ($p < 0,05$) підвищення потужності спектра LF та зниження ($p < 0,01$) потужності спектра HF порівняно з показниками у період розпалу. Однак у цей період зберігався вегетативний дисбаланс, про що свідчила лише тенденція до підвищення ($p > 0,05$) індексу вегетативного балансу порівняно з показником у період розпалу.

У період реконвалесценції у хворих 2-ї групи відзначена нормалізація показників Total power ВРС і потужності спектра VLF, які на момент завершення лікування не відрізнялись від аналогічних показників групи контролю ($p < 0,05$). Крім того, у хворих 2-ї групи зазначено вірогідне підвищення ($p < 0,01$) потужності спектра LF і зниження ($p < 0,001$) потужності спектра HF, яке супроводжувалося зменшенням ($p < 0,001$) частки HF norm та підвищенням ($p < 0,05$) частки LF norm у загальному спектрі вегетативної регуляції, що підтверджувало підвищення ($p < 0,001$) індексу вегетативного балансу. Однак і на момент завершення базисної терапії у хворих 2-ї групи в період реконвалесценції зберігалися певні ознаки вегетативної дисфункції: показники LF і LF norm залишалися нижче ($p < 0,05$), а показник HF вище ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб.

Порівняльний аналіз встановив, що період реконвалесценції у хворих 1-ї групи супроводжується більш вираженою вегетативною дисфункцією за рахунок вишого на 33,6 % рівня ($p < 0,05$) потужності спектра парасимпатичної активності проти відповідного показника 2-ї групи.

Виявлений під час дослідження у хворих на ГГВ у динаміці захворювання вегетативний дисбаланс у бік ваготонії, на наш погляд, відіграє значну роль в перебігу захворювання, насамперед обумовлюючи затримку одужання, що підтверджують результати корелятивного аналізу. Зареєстровано позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між активністю АлАТ у сироватці крові та показниками HF ($r = +0,36$, $p < 0,05$) і HF norm ($r = +0,45$, $p < 0,05$); між умістом білірубину в сироватці крові та показником HF ($r = +0,38$, $p < 0,05$). Крім того, виявлено зворотну середньої сили кореляцію між активністю АлАТ у сироватці крові та показниками LF ($r = -0,34$, $p < 0,05$), LF norm ($r = -0,52$, $p < 0,01$) й індексом вегетативного балансу LF/HF ($r = -0,48$, $p < 0,01$).

Відомо, що підтримка внутрішнього середовища організму в умовах патології досягається мобілізацією його резервних і компенсаторних можливостей із роз-

витком адаптаційних реакцій на різному рівні [8]. Встановлено, що виснаження симпатичної ланки ВНС, яка виявляється ваготонією, свідчить про астенізацію адаптаційно-компенсаторних механізмів, неадекватну відповідь на інфекційний процес, обумовлює формування тяжких форм вірусних гепатитів [9] і є додатковим критерієм оцінки тяжкості та прогнозування перебігу вірусних гепатитів. За даними сучасної літератури, особи з більшою потужністю в спектрі симпатичної активності швидше адаптуються до стресу, а перевага тону парасимпатичного відділу ВНС з недостатністю симпатичного призводить до тривалішого періоду одужання [10].

Висновки

1. Гострий гепатит В у хворих із хронічним уживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується вищим рівнем гіпербілірубінемії ($p < 0,05$), а в період реконвалесценції — збереженням вищої ($p < 0,05$) активності АлАТ, порівняно з пацієнтами 2-ї групи.

2. Період розпалу гострого гепатиту В незалежно від наявності хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується розвитком вегетативного дисбалансу в бік ваготонії.

3. Період реконвалесценції у хворих на гострий гепатит В із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах супроводжується більш вираженою вегетативною дисфункцією за рахунок вишого на 33,6 % рівня ($p < 0,05$) потужності спектра парасимпатичної активності проти відповідного показника у пацієнтів без цього супутнього фактора.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Gacche RN, Kaid AM. *Epidemiology of viral hepatitis B and C infections in Ibb city, Yemen. Hepat Mon.* 2012 Jul; 12(7):460-462. doi: 10.5812/hepatmon.6140.
2. Bozza C, Cinausero M, Iacono D, Puglisi F. *Hepatitis B and cancer: A practical guide for the oncologist. Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Feb;98:137-46. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.017.
3. Mina T, Amini Bavil Olyae S, Tacke F, Maes P, Van Ranst M, Pourkarim MR. *Genomic Diversity of Hepatitis B Virus Infection Associated With Fulminant Hepatitis B Development. Hepat Mon.* 2015 Jun 23;15(6):e29477. doi: 10.5812/hepatmon.29477v2.
4. Sitnikov IG, Maleev VV, Shoshin AA. *Optimization of hepatoprotective therapy of viral hepatitis with consideration of neuromediator link of pathogenesis. Terapevticheskij arkhiv.* 2006;78(11):12-17. (in Russian).
5. Van Laar JO, Peters CH, Vullings R, Houterman S, Oei SG. *Power spectrum analysis of fetal heart rate variability at near term and post term gestation during active sleep and quiet sleep. Early Hum Dev.* 2009 Dec;85(12):795-8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.11.001.
6. Voronenko JuV, Moskalenko VF, Procek OG, et al, authors. *Voronenko JuV, Moskalenko VF, editors. Social'na medycyna ta organizacija ohorony zdorov'ja : Pidruchnyk [Social medicine and or-*

ganization of health care: Textbook]. Ternopil: Ukrmedknyga; 2000. 680 pp. (in Ukrainian).

7. Heart rate variability: standard of measurement, physiological and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65. PMID: 8598068.

8. Andrejchyn MA, Dryzhak VI, Ryabokon' OV, Kopcha VS, authors. *Virusni gepatyty i rak pechinky [Viral Hepatitis and Liver Cancer]*. Ternopil: TSMU; 2010. 188 c. (in Ukrainian).

9. Genovesi S, Prata Pizzala DM, Pozzi M, et al. Baroreceptor sensitivity and baroreceptor effectiveness index in cirrhosis: the relevance of hepatic venous pressure gradient. *Liver Int*. 2010 Feb;30(2):232-9. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02125.x.

10. Lane JD, Adcock RA, Burnett RE. Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular responses to stress. *Psychophysiology*. 1992 Jul;29(4):461-70. PMID: 1410177.

Отримано 29.10.2017 ■

Фурик Е.А., Рябоконт Е.В., Онищенко Т.Е., Савельев В.Г., Задирака Д.А.
Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Динамика биохимических параметров и функционального состояния вегетативной нервной системы у больных острым гепатитом В с хроническим употреблением алкоголя в гепатотоксичных дозах

Резюме. В работе показано, что у больных острым гепатитом В с хроническим употреблением алкоголя в гепатотоксичных дозах происходят более выраженные функциональные нарушения состояния вегетативной нервной системы с развитием

вегетативного дисбаланса в сторону ваготонии, которые сохраняются и в периоде реконвалесценции.

Ключевые слова: острый гепатит В; вариабельность ритма сердца; алкоголь

E.A. Furyk, E.V. Ryabokon, T.E. Onishchenko, V.G. Savelyev, D.A. Zadiraka
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Dynamics of biochemical parameters and functional state of the autonomic nervous system in patients with acute hepatitis B with chronic alcohol use in hepatotoxic doses

Abstract. It is shown that in patients with acute hepatitis B with chronic alcohol use in hepatotoxic doses, more significant functional disturbances of the autonomic nervous system state occur

with the development of vegetative imbalance towards vagotonia, which persist in the period of convalescence.

Keywords: acute hepatitis B; heart rate variability; alcohol