

УДК 616.36-002-053.2

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЗАЦИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ

¹Булыгин В.Г., ²Булыгин Г.В., ²Дударев В.А., ²Аксенова Н.А.

¹ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН, Красноярск, e-mail: imprn@imprn.ru;

²ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

Обследованы 22 ребенка в возрасте 12-16 лет, больных хроническим вирусным гепатитом В (12 человек со 2-й стадией хронизации процесса и 10 – с 3-й стадией), и 30 практически здоровых детей того же возраста, у которых изучали биохимические показатели крови (общий белок, альбумины, мочевины, общий холестерин, глюкоза, общий билирубин, аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, β-липопротеиды, проба Вельмана). Установлено, что биохимические показатели крови детей со 2-й и 3-й стадиями хронизации гепатита В достаточно типичны для этого заболевания и подтверждают наличие у них тяжелых функциональных поражений печени. Эти поражения проявляются в развитии печеночных синдромов, преимущественно, цитолитического, свидетельством развития которого, в первую очередь, является повышение в крови его индикаторов – аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Выраженность синдрома усиливается с усугублением стадии хронизации гепатита В.

Ключевые слова: дети, хронический вирусный гепатит В, стадии хронизации, биохимические показатели крови, метаболизм

BIOCHEMICAL BLOOD IN VARIOUS STAGES CHRONIC VIRAL HEPATITIS B IN CHILDREN

¹Buligin V.G., ²Buligin G.V., ²Dudarev V.A., ²Aksenova N.A.

¹FSBI «Research Institute of Medical Problems of the North Siberian» Office of the Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, e-mail: imprn@imprn.ru;

²Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk

The study included 22 children aged 12-16 years with chronic hepatitis B (12 people with chronic process stage 2 and 10 – 3- stage), and 30 healthy children of the same age who were studied biochemical parameters of blood (total protein, albumin, urea, total cholesterol, glucose, total bilirubin, aminotransferase, alkaline phosphatase, β-lipoproteins, the trial Veltman). Found that blood biochemical parameters of children with stages 2 and 3 chronic hepatitis B are typical for this disease, and confirm that they have serious functional hepatic lesions. These lesions are manifested in the development of liver syndromes predominantly cytolytic, certificate of development which, in the first place is to improve its indicators in the blood – transaminases and alkaline phosphatase. Syndrome increases with the severity of the exacerbation stage of chronic hepatitis B.

Keywords: children, chronic hepatitis B, chronic stage, blood biochemistry, metabolism

Хронический вирусный гепатит В на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем инфекционной патологии и гепатологии (как во всем мире, так и в Российской Федерации), в связи с широкой распространенностью, тяжестью течения заболевания и его последствий [1, 10]. Особенно остро стоит этот вопрос для педиатрической практики, так как является одним из важнейших факторов детской инвалидизации [5].

Исследования, проведенные нами ранее, позволили изучить различные элементы патогенеза хронического гепатита В у детей [2, 3], но вопросов, связанных с объяснением механизмов его развития и течения, остается достаточно много.

Повреждение и регенерация ткани печени, изменения ее функционального состояния при хронических гепатитах в значительной степени зависят от интенсивности и направленности реакций метаболизма [9]. Сравнение на разных стадиях хронизации

вирусного гепатита В биохимических показателей крови [4], отражающих, в числе прочего, и функциональные возможности печени при этой патологии [6], позволят уточнить механизмы развития и некоторые элементы патогенеза указанного заболевания. В доступной литературе сведения об исследованиях подобного рода у детей практически отсутствуют.

Цель исследования: определение биохимических показателей крови у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В, и выявление зависимости этих параметров от стадии хронизации заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследованы 22 ребенка в возрасте 12-16-и лет с диагнозом «Хронический вирусный гепатит В», который устанавливался в условиях специализированного стационара с помощью набора стандартных клинико-биохимических, а также иммуноферментных методов исследования и подтверждался морфологически при пункционной биопсии печени (под контролем УЗИ) с учетом гистологического индекса

степени активности (ГИСА) и гистологического индекса стадии хронизации (ГИСХ) – по В.В.Серову [8]. При этом у 12-и человек выявлена 2-я стадия хронизации процесса (слабая или умеренная степень активности с умеренно выраженными фиброзными изменениями в печени) и еще у 10-и – 3-я стадия хронизации (слабая или умеренная степень активности с тяжелой фиброзом в печени).

Функциональное состояние обменных процессов обследованных больных детей характеризовалось следующими биохимическими показателями: концентрацией в крови общего белка, альбуминов, мочевины, общего холестерина, глюкозы, общего билирубина, активностью аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) и щелочной фосфатазы, содержанием β -липопротеидов, пробой Вельтмана.

Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых детей того же возраста, у которых исследовались аналогичные биохимические показатели крови.

Полученные данные обработаны методами статистического анализа, используемыми в биологии и медицине, с применением пакета прикладных программ Statistica 6,0 и соответствующих рекомендаций [7]. В таблицах представлены среднегрупповые показатели (M), ошибки средних (m), достоверность непараметрического U-критерия Манна-Уитни для различий между показателями групп (p), результаты однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение среднегрупповых значений биохимических показателей больных детей с соответствующими показателями детей из контрольной группы показало наличие многих изменений оцениваемых параметров, зависящих от стадии хронизации гепатита В (табл. 1).

Таблица 1
Биохимические показатели крови здоровых детей и больных детей с разными стадиями хронизации вирусного гепатита В (M \pm m)

Биохимические показатели	Здоровые, n=30	Стадии хронизации гепатита В		Достоверность по U-критерию, (p)
		2-я стадия, n=12	3-я стадия, n=10	
	1	2	3	
Общий белок, г/л	74,51 \pm 2,52	70,67 \pm 2,03	64,40 \pm 0,93	p _{1,3} <0,028
Альбумины, %	61,80 \pm 1,15	47,08 \pm 0,95	44,70 \pm 0,54	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,043
Вельтмана, ед	4,56 \pm 0,51	6,58 \pm 0,19	6,40 \pm 0,21	p _{1,2} <0,018 p _{1,3} <0,048
Мочевина, ммоль/л	5,33 \pm 0,10	5,09 \pm 0,13	5,58 \pm 0,17	
Общий холестерин, ммоль/л	3,74 \pm 0,07	3,49 \pm 0,13	3,34 \pm 0,08	p _{1,2} <0,046 p _{1,3} <0,004
β -липопротеиды, ед	45,53 \pm 3,50	29,75 \pm 0,79	33,00 \pm 0,79	p _{1,2} <0,007 p _{2,3} <0,037
Глюкоза, ммоль/л	3,59 \pm 0,43	4,67 \pm 0,22	4,68 \pm 0,15	
Общий билирубин, мкмоль/л	11,46 \pm 2,00	16,42 \pm 2,40	21,29 \pm 3,06	p _{1,3} <0,016
АлАт, ммоль/л(ч,л)	0,45 \pm 0,08	1,34 \pm 0,10	1,55 \pm 0,05	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001
АсАт, ммоль/л(ч,л)	0,35 \pm 0,05	1,22 \pm 0,11	1,51 \pm 0,07	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,028
ЩФ, мкмоль/мин	240,35 \pm 21,28	702,50 \pm 71,55	1368,40 \pm 96,12	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001

Примечание. p_{1,2}<, p_{1,3}<, p_{2,3}< – достоверность различий между показателями сравниваемых групп.

Так, например, уменьшено, по сравнению с контрольным значением, содержание в крови больных общего белка. Однако если уменьшение этого показателя в группе больных со 2-й стадией хронизации заболевания недостоверно, то, при развитии более тяжелой 3-й стадии хронизации, различие между показателями больных и практиче-

ски здоровых детей достигает достоверного уровня (p<0,028).

Такими же однонаправленными, но более значительными, отмечены в крови больных изменения концентрации альбуминов – постепенное уменьшение показателя с усилением фиброзного поражения ткани печени. Достоверность этих измене-

ний имеет место и между уровнем контроля и их содержанием у детей и со 2-й стадией хронизации гепатита В ($p < 0,001$), и с 3-й стадией ($p < 0,001$), причем, достоверны различия и между двумя группами больных детей ($p < 0,043$).

Проба Вельтмана, увеличение показателя которой отражает усиление фиброза и пролиферацию тканей, достоверно повышена, по отношению к контролю, как при 2-й ($p < 0,018$), так и при 3-й стадии хронизации ($p < 0,048$).

Концентрации мочевины в крови больных хроническим гепатитом В не отличаются от контрольного уровня как при 2-й, так и при 3-й стадиях хронизации заболевания.

Содержание общего холестерина в крови больных обеих групп детей определяется на менее высоком уровне, чем у здоровых – $p < 0,046$ и $p < 0,004$, соответственно, для 2-й и 3-й стадий хронизации, но между собой эти группы по уровню холестерина не различаются.

Количество β -липопротеидов снижено при развитии 2-й стадии хронизации гепатита В ($p < 0,007$), затем, при более тяжелом поражении печени фиброзом, повышается ($p < 0,037$), не достигая, однако, контрольного уровня.

Концентрация глюкозы в крови больных со 2-й стадией хронизации достоверно выше, чем у здоровых детей, оставаясь при этом в пределах нормы. Не оказывает влияния на этот показатель и следующая стадия хронизации гепатита В.

Содержание в крови общего билирубина постепенно нарастает с усилением фиброзного поражения печени, но достоверно различающимся с контролем показатель становится только в группе с более тяжелой стадией хронизации заболевания ($p < 0,016$).

Практически одинаковы изменения активности в сыворотке крови аминотрансфераз, зависящие от выраженности степени фиброзного поражения печени. Как для АлАТ, так и для АсАТ, отмечено достаточно выраженное (по сравнению с контролем, соответственно, в 2,98 и 3,49 раза; для обоих значений $p < 0,001$) повышение показателей при 2-й стадии хронизации гепатита В. В следующей группе больных АлАТ остается на том же уровне, а АсАТ становится еще выше ($p < 0,028$).

Столь же значительно от тяжести поражения печени зависит и показатель щелочной фосфатазы в крови обследованных детей. При 2-й стадии хронизации активность этого фермента определяется в 2,92 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), а при 3-й стадии – превышает контрольный уровень в 5,69 раза ($p < 0,001$), причем, и с предыдущей группой больных установлено достоверное различие ($p < 0,001$).

На следующем этапе исследования проведена оценка зависимости уровня изученных биохимических показателей крови больных от стадии хронизации вирусного гепатита В с помощью однофакторного дисперсионного анализа: в него включены биохимические показатели больных со 2-й и 3-й стадиями хронизации гепатита В (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость биохимических параметров крови детей с хроническим вирусным гепатитом В от стадии хронизации заболевания

Ферменты	F-критерий		Достоверность	Сила влияния фактора
	вычисленный	стандартный (при n=22)		
Общий белок, г/л	6.876		$p < 0,05$	0.256
Альбумины, %	4.273		$p < 0,05$	0.176
Вельтмана, ед	0.795			0.038
Мочевина, ммоль/л	25.022		$p < 0,01$	0.556
Общий холестерин, ммоль/л	4.120	Для $p < 0,05$ Fст.=4.35		0.171
β -липопротеиды, ед	6.597		$p < 0,05$	0.248
Глюкоза, ммоль/л	0.068			0.004
Общий билирубин, мкмоль/л	1.631			0.075
АлАт, ммоль/л(ч,л)	1.531			0.071
АсАт, ммоль/л(ч,л)	4.309	Для $p < 0,01$ Fст.=8,10	$p < 0,05$	0.147
ЩФ, мкмоль/мин	32.093		$p < 0,01$	0.616

По данным, приведенным в этой таблице, определяется, что от стадии фиброзного поражения печени при хроническом вирусном гепатите В зависит уровень большинства биохимических параметров крови больных детей, максимален же у концентрации в крови мочевины ($p < 0,01$) и активности фермента щелочной фосфатазы ($p < 0,01$). Для них очень высокими определяются и показатели «силы влияния фактора»: на 55,6% только стадией фиброза обусловлена концентрация в крови мочевины и на 61,6% – активность ЩФ. Вся же совокупность других факторов этиопатогенеза заболевания (длительность и активность процесса, частота обострений и другие) имеет общий вклад в степень влияния на эти биохимические параметры крови менее 45% и 38% соответственно.

Достаточно высока зависимость от стадии фиброза печени таких показателей, как концентрация в крови больных общего белка и β -липопротеидов. Она подтверждается не только величиной F-критерия Фишера, но и, дополнительно, «силой влияния фактора», которая свидетельствует, что влияние стадии хронизации на их уровень составляет около 25%.

Отсутствие, по результатам дисперсионного анализа, зависимости от стадии хронизации заболевания концентраций в крови общего холестерина, глюкозы, общего билирубина и активности АлАТ вполне сочетается с приведенными выше данными, которые указывают на то, что эти показатели близки по своим значениям при 2-й и 3-й стадиях хронизации гепатита В. То есть, несмотря на то, что уровни этих биохимических показателей обусловлены наличием хронического вирусного гепатита В, стадии хронизации этого заболевания достоверно-го влияния на них не оказывают.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что биохимические показатели крови детей со 2-й и 3-й стадиями хронизации вирусного гепатита В до-

статочно типичны для этого заболевания и подтверждают наличие у них тяжелых функциональных поражений печени. Эти поражения проявляются в развитии печеночных синдромов, преимущественно, цитолитического, свидетельством развития которого, в первую очередь, является повышение в крови его индикаторов – содержания ферментов АлАТ, АсАТ и ЩФ. Выраженность этого синдрома усиливается с усугублением стадии хронизации гепатита.

Список литературы

1. Арямкина, О.Л. Хроническая HBV- и HCV-инфекция и рак печени: клинко-эпидемиологические и дифференциально-диагностические параллели / О.Л. Арямкина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 2. – С. 36–39.
2. Булыгин, В.Г. Особенности метаболизма в клетках печени у детей в зависимости от стадии хронизации вирусного гепатита В / В.Г. Булыгин, Г.В. Булыгин // Якутский медицинский журнал. – 2013. – № 3(43). – С. 21–23.
3. Булыгин, В.Г. Структурно-метаболические параметры ткани печени и показатели системы гемостаза у детей при хроническом гепатите В / В.Г. Булыгин, В.А. Дударев, Г.В. Булыгин // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 5. – С. 38–43.
4. Бышевский, А.Ш. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. – Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. – 384 с.
5. Гунякова, В.К. Вирусный гепатит В у детей: клинко-эпидемиологические и социальные аспекты / В.К. Гунякова // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 3. – С. 21–26.
6. Иванов, В.Г. Клиническая информативность лабораторных показателей в патологии печени / В.Г. Иванов, Н.Г. Наумова. – Ижевск, 2005. – 56 с.
7. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
8. Серов, В.В. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С. / В.В. Серов, Л.О. Севергина // Архив патологии. – 1996. – № 4. – С. 61–64.
9. Тихонова, Е.П. Метаболические основы иммунореактивности при парентеральных гепатитах В и С / Е.П. Тихонова, Г.В. Булыгин. – Новосибирск: Наука, 2003. – 148 с.
10. Шахгильдян, И.В. Хронические вирусные гепатиты в Российской Федерации / И.В. Шахгильдян, А.А. Ясинский, М.И. Михайлов и др. // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: материалы восьмой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием и Красноярской краевой гастроэнтерологической конф., 17–18 апреля 2008 г. – Красноярск, 2008. – С. 246–253.