



О. О. Фурик, О. В. Рябоконт, Т. Є. Онищенко, В. Г. Савельєв, О. П. Машко

ДИНАМІКА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ І ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В ІЗ ХРОНІЧНИМ ВЖИВАННЯМ АЛКОГОЛЮ В ГЕПАТОТОКСИЧНИХ ДОЗАХ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: гострий гепатит В, вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, варіабельність ритму серця.

Показали, що у хворих на гострий гепатит В із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах відбуваються більш виражені функціональні порушення стану вегетативної нервової системи із розвитком вегетативного дисбалансу у бік ваготонії, котрі зберігаються і в періоді реконвалесценції.

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

Е. А. Фурик, Е. В. Рябоконт, Т. Е. Онищенко, В. Г. Савельєв, О. П. Машко

Показали, что у больных острым гепатитом В с хроническим употреблением алкоголя в гепатотоксических 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, употребление алкоголя в гепатотоксических дозах, вариабельность ритма сердца.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №1 (82). – С. 60–63

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

O. O. Furyk, O. V. Ryabokon, T. E. Onishenko, V. G. Savelyev, O. P. Mashko

We showed that patients with acute hepatitis B with chronic alcohol use in hepatotoxic doses had functional disorders of vegetative nervous system with development of autonomic imbalance towards vagotonia that persist in the period of convalescence.

Key words: acute hepatitis B, alcohol use in hepatotoxic doses, heart rate variability.

Zaporozhye medical journal 2014; №1 (82): 60–63

Актуальність гепатиту В зумовлена високим рівнем захворюваності, складністю патогенезу, недостатньою ефективністю лікування, тяжкими наслідками хвороби [1,2]. Щорічно первинно інфікуються HBV понад 50 млн і приблизно 2 млн осіб умирають від захворювань печінки, що пов'язані з цією інфекцією [3]. На перебіг гострого гепатиту В (ГГВ) та його наслідки може впливати низка факторів, зокрема наявність супутніх уражень печінки. Серед комбінованих уражень особливу увагу сьогодні приділяють вірусно-алкогольним [4].

Незважаючи на велику кількість наукових робіт, що присвячені вивченню патогенезу ГГВ, в останні роки увагу дослідників привертає визначення ролі вегетативної дисфункції, що супроводжується гуморальними змінами, пов'язаними із дисбалансом нейромедіаторів, гормонів та інших біологічно активних речовин [5]. При цьому одним із механізмів хронізації гепатитів різної етіології нині вважають порушення функціональної активності вегетативної нервової системи (ВНС) [5,6].

МЕТА РОБОТИ

Визначити динаміку спектральних показників варіабельності ритму серця у хворих на гострий гепатит В із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 133 хворих на ГГВ віком від 18 до 60 років. Серед обстежених 92 чоловіки і 41 жінка.

Усі хворі залучені до дослідження за випадковою ознакою та письмовою інформованою згодою. Усі пацієнти отримували лікування базисними засобами й були обстежені двічі: під час госпіталізації та на момент виписування зі стаціонару.

Під час поділу хворих на ГГВ на групи враховували наявність чи відсутність хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах із використанням класифікації вживання алкогольних напоїв з урахуванням періодичності і дози спожитого алкоголю [7]. І групу склали 52 хворих із наявністю хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, II групу – 81 пацієнт без цього фактора.

Дослідження ВРС методом комп'ютерної кардіоінтервалометрії виконували використовуючи електрокардіографічну діагностичну систему CardioLab-2000 за стандартною методикою, що розроблена робочою групою Європейського товариства кардіології й Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [8]. Контрольна група – 20 здорових осіб.

Статистично дані опрацьовували на персональному комп'ютері, використовуючи сформовану базу даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи у 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 оцінювання достовірності різниці ознак між двома незалежними вибірками застосовували непара-



метричні статистичні методи: критерій Манна-Уїтні – для кількісних ознак; метод χ^2 – для якісних ознак. Для оцінювання ступеня зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнта кореляції (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу клініко-біохімічних даних виявили, що продромальний період у хворих I групи становив у середньому $5,8 \pm 0,5$ доби й виявився тривалішим ($p < 0,05$), ніж у хворих II групи – $4,6 \pm 0,3$ доби. При цьому різні варіанти перебігу продромального періоду реєстрували у хворих обох груп з однаковою частотою. Варіант перебігу продрому був змішаним – у $63,5\%$ хворих I групи, у $59,2\%$ пацієнтів II групи, переважали диспепсичні ($71,2\%$ і $71,6\%$) й астеновегетативні (у $48,1\%$ і $43,2\%$) прояви, рідше реєстрували артралгічний ($26,9\%$ і $27,2\%$) й грипоподібний ($23,1\%$ і $24,7\%$) варіанти відповідно. У 4 ($7,7\%$) хворих I групи і 6 ($7,4\%$) пацієнтів II групи у продромі реєстрували уртикарний висип.

Порівняльний аналіз клінічних проявів ГГВ у розпал захворювання засвідчив: частота реєстрації більшості клінічних ознак у пацієнтів обох груп статистично не відрізнялась ($p > 0,05$). Так, на тлі жовтяниці в усіх пацієнтів загальну слабкість визначили у $84,6\%$ хворих I групи та у $80,2\%$ пацієнтів II групи, зниження апетиту – у $67,3\%$ і $75,3\%$, нудоту – у $23,1\%$ і $25,9\%$, блювання – у $7,7\%$ і $7,4\%$, тяжкість в епігастрії – у $25,0\%$ і $18,5\%$, тяжкість у правому підбер'ї – у $15,4\%$ і $14,8\%$, артралгії зберігались у $7,7\%$ і $12,3\%$, субфубрилітет – у $9,6\%$ і $8,6\%$ пацієнтів відповідно. Однак тільки у хворих I групи відзначили геморагічні прояви ($5,8\%$) та свербіж шкіри ($7,7\%$).

У результаті біохімічних досліджень крові у розпал ГГВ у хворих I групи середній показник вмісту загального білірубину в 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 II групи. Під час порівняння виразності цитолітичного синдрому в розпал ГГВ виявили відсутність статистично значущої різниці між I та II групами ($p > 0,05$). Так, активність АлАТ у сироватці крові хворих I 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 I групи показало зниження ($p < 0,01$) у порівнянні з показниками здорових людей, загальної потужності спектра ВРС (Total power), потужності спектра впливу гуморальних систем (VLF) і потужності спектра низькочастотних коливань (LF), що демонструє активність симпатичного відділу ВНС. Відзначено підвищення ($p < 0,001$) потужності спектра високочастотних коливань (HF), що показує активність парасимпатичного відділу. Аналізуючи відносний внесок окремих компонентів вегетативної регуляції, встановили зниження ($p < 0,001$) частки симпатичних впливів (LF norm) і підвищення парасимпатичних впливів (HF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції у порівнянні зі здоровими особами. Названі зміни свідчать про розвиток парасимпатикотонії ($p < 0,001$) у хворих I групи, що підтверджує

зменшення індексу вегетативної регуляції у цих хворих на $58,5\%$ у порівнянні зі здоровими особами (табл. 1).

У хворих II групи у порівнянні зі здоровими особами зареєстрували зниження ($p < 0,05$ – $0,001$) показника Total power ВРС, потужності спектра VLF, потужності спектра LF із підвищенням потужності спектра HF. Ці 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 $53,1\%$ у порівнянні зі здоровими людьми (табл. 1).

Під час порівняльного аналізу спектральних параметрів ВРС у хворих на ГГВ у період розпалу залежно від наявності ознак хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах не встановили ($p > 0,05$) достовірних відмінностей змін аналізованих параметрів (табл. 1).

Таблиця 1

Спектральні показники ВРС під час госпіталізації у хворих на ГГВ залежно від хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах (M \pm m)

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі (n=133)	
		I група (n=55)	II група (n=81)
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 *

Примітка: * – різниця достовірна у порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05$ – $0,01$).

У період реконвалесценції на тлі нормалізації рівня загального білірубину у більшості пацієнтів обох груп зниження активності АлАТ у сироватці крові хворих I групи відбувалось повільніше, ніж у пацієнтів II групи. Активність цього ферменту відзначений період залишалась вищою ($p < 0,05$) у пацієнтів I групи і становила $2,33 \pm 0,17$ проти $1,82 \pm 0,07$ ммоль/год·л хворих II групи.

Досліджуючи функціональний стан ВНС під час виписки у хворих I групи зареєстрували 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 I групи визначили достовірне ($p < 0,05$) підвищення потужності спектра LF і зниження ($p < 0,01$) потужності спектра HF, якщо порівнювати з показниками в період розпалу. Однак у цей час зберігався вегетативний дисбаланс, про що свідчила лише тенденція до підвищення ($p > 0,05$) індексу вегетативного балансу в порівнянні з показником у період розпалу (табл. 2).

У період реконвалесценції у хворих II групи відзначили нормалізацію показників Total power ВРС та потужності



спектра VLF, котрі на момент завершення лікування не відрізнялись від аналогічних показників групи контролю ($p < 0,05$). Крім того, у хворих II групи встановили достовірне підвищення ($p < 0,01$) потужності спектра LF і зниження ($p < 0,001$) потужності спектра HF, що супроводжувалось зменшенням ($p < 0,001$) частки HF norm і підвищенням ($p < 0,05$) частки LF norm у загальному спектрі вегетативної регуляції, підтверджуючи підвищення ($p < 0,001$) індексу вегетативного балансу. Однак і на момент завершення базисної терапії у хворих II групи в періоді реконвалесценції зберігались певні ознаки вегетативної дисфункції: показники LF і LF norm залишались нижче ($p < 0,05$), а показник HF – вище ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб (табл. 2).

Таблиця 2

**Спектральні показники ВРС у хворих на ГГВ
під час виписки залежно від хронічного вживання
алкоголю в гепатотоксичних дозах ($M \pm m$)**

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі (n=133)	
		I група (n=52)	II група (n=81)
Total power, мс ²	4287,45±254,12	3570,01±229,50 *	3925,03±281,64
VLF, мс ²	1698,02±151,36	1414,11±150,44 ***	1589,01±194,11
LF, мс ²	1545,87±97,33	941,64±87,97 * ...	1169,09±104,85 * ...
LF norm, %	65,87±2,06	50,78±5,67 *	59,80±2,14 * ...
HF, мс ²	749,13±71,22	1372,34±137,33 * ...	1027,67±101,64 * ...
HF norm, %	34,78±2,13	45,81±3,97 *	40,21±2,46 ***
LF/HF	2,22±0,25	1,53±0,34	2,07±0,24 ***

Примітки: * – різниця достовірна у порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05-0,001$); ** – з показниками пацієнтів II групи ($p < 0,05$); *** – з показниками при госпіталізації ($p < 0,05-0,001$) хворих відповідної групи.

Порівняльний аналіз засвідчив, що період реконвалесценції у хворих I групи супроводжується більш вираженою вегетативною дисфункцією за рахунок вищого на 33,6% рівня ($p < 0,05$) потужності спектра парасимпатичної активності проти відповідного показника II групи (табл. 2).

Виявлений вегетативний дисбаланс у бік ваготонії у хворих на ГГВ у динаміці захворювання, на наш погляд, відіграє значну роль у перебігу захворювання, насамперед зумовлюючи затримку одужання, що підтверджують результати корелятивного аналізу. Зареєстрували 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 вмістом білірубину в сироватці крові та показником HF ($r = +0,38$, $p < 0,05$). Крім того, виявили зворотну середньої сили кореляцію між активністю АлАТ у сироватці крові та показниками LF ($r = -0,34$, $p < 0,05$), LF norm ($r = -0,52$, $p < 0,01$) та 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 розвитком адаптаційних реакцій на різних рівнях [9]. При прогресуванні патологічного процесу, постійному напруженні регуляторних систем може настати перенапруження та зрив адаптації [10]. Встановлено, що виснаження симпа-

тичної ланки ВНС, яке виявляється ваготонією, свідчить про астенизацію адаптаційно-компенсаторних механізмів, неадекватну відповідь на інфекційний процес, зумовлює формування тяжких форм вірусних гепатитів [11] та є додатковим критерієм оцінювання тяжкості і прогнозування перебігу вірусних гепатитів. За даними сучасної наукової літератури, особи з більшою потужністю у спектрі симпатичної активності швидше адаптуються до стресу, а перевага тону парасимпатичного відділу ВНС із недостатністю симпатичного призводить до тривалішого періоду одужання [12]. На думку ряду авторів, вживання алкоголю негативно впливає на функціональний стан вегетативної нервової та ендокринної систем [10,12].

ВИСНОВКИ

1. Гострий гепатит В у хворих із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується тривалішим ($p < 0,05$) продромальним періодом, у розпал захворювання виразнішою клінічною маніфестацією з появою холестагичних (7,7%) і геморагічних проявів (5,8%), вищим рівнем гіпербілірубінемії ($p < 0,05$), а в період реконвалесценції – збереженням вищої ($p < 0,05$) активності аланінамінотрансферази у порівнянні з пацієнтами II групи.

2. Період розпаду 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 вищого на 33,6% рівня ($p < 0,05$) потужності спектра парасимпатичної активності проти відповідного показника пацієнтів без цього супутнього фактора.

4. Збереження вираженої вегетативної дисфункції в період ранньої реконвалесценції у хворих на ГГВ із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах обґрунтовує перспективність цього напрямку дослідження з удосконалення комплексного патогенетичного лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Возианова Ж.И. Сравнительный анализ результатов морфологического и комплексного ультразвукового исследований печени у больных вирусным гепатитом С / Ж.И. Возианова, О.А. Голубовская // Журн. Академії медичних наук України. – 2008. – Т. 14. – № 3. – С. 484–493.
2. Carollo M. Hepatitis B specific T cell immunity induced by primary vaccination persists independently of the protective serum antibody level / M. Carollo, R. Palazzo, M. Bianco // Vaccine. – 2013. – Vol. 31. – P. 506–513.
3. Gacche R.N. Epidemiology of viral hepatitis B and C infections in Ibb city, Yemen / R.N. Gacche, A.M. Kaid // Hepat. Mon. – 2012. – Vol. 12. – P. 460–462.
4. Mancebo A. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups / A. Mancebo, M.L. Gonzalez-Dieguez // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 11. – P. 95–101.
5. Ситников И.Г. Оптимизация гепатопротективной терапии вирусных гепатитов с учетом нейромедиаторного звена патогенеза / И.Г. Ситников, В.В. Малеев, А.А. Шошин // Терапевт. арх. – 2006. – № 11. – С. 12–17.



6. Power spectrum analysis of fetal heart rate variability at near term and post term gestation during active sleep and quiet sleep / Van Laar, J. O. E. H., Peters [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2009. – Vol. 85. – P. 795–798.
7. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / [під ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 680 с.
8. 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 // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
9. Вірусні гепатити і рак печінки / [М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябокони, В.С. Копча]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – 188 с.
10. Improvements in heart rate variability with exercise therapy / Routledge, S. Faye, Campbell [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 26. – P. 303–312.
11. Baroreceptor sensitivity and baroreceptor effectiveness index in cirrhosis: the relevance of hepatic venous pressure gradient / S. Genovesi, D.M. Prata Pizzala, M. Pozzi [et al.] // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30. – P. 232–239.
12. Lane J.D. Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular responses to stress / J.D. Lane, R.A. Adcock // *Psychophysiology.* – 1992. – Vol. 29. – P. 461–470.

Відомості про авторів:

Фурик О.О., асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, E-mail: furyko@i.ua.

Рябокони О.В., д. мед. н., професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет.

Онищенко Т.С., доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет.

Савельєв В.Г., доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет.

Машко О.П., асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 02.12.2013 г.