

*Vasiliy P. Malyi,  
MD, Professor;*

*Vladimir V. Boyko,  
Post-graduate,  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

## Predictors of Hepatitis A Prolonged Course

**Key words:** *hepatitis A, HAV genotype, prolonged course.*

**Annotation:** *Moderate the high predictors properties to forecast a prolonged flow HA revealed the clinics, clinical analysis of blood and urine, HAV genotype of the virus, liver function and cytokines in serum.*

По числу зарегистрированных случаев гепатит А занимает третье место после острых респираторных вирусных заболеваний и инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Однако значимость этой проблемы определяется не только высоким уровнем заболеваемости, но и тяжестью клинических проявлений, затяжным течением, а также нередко тяжелыми последствиями – развития злокачественных (фульминантных) форм. (5)

Учитывая то, что у половины больных отмечается затяжное течение ГА, актуальным вопросом для клинициста является умение предвидеть характер течения заболевания с самого начала. Для разработки критериев прогнозирования течения ГА использована неоднородная последовательная процедура Вальда-Генкина (Гублер Е.В.)

Метод относительно простой и близкий до врачебного мышления в своей логической основе. Он допускает пропуски в обследовании больного, а также обеспечивает минимизацию числа шагов процедуры распознавания, а в результате значительное уменьшение числа признаков, необходимых для прогноза с заданным признаком надежности.

Для разработки прогностических критериев было обследовано 108 больных на ГА. Все больные были поделены после выздоровления на альтернативные группы: 1 (n=78) с острым течением ГА; 2 (n=30) с затяжным течением заболевания.

Критериями затяжного течения ГА являются клинические, биохимические и морфологические признаки ГА, который сохраняется от 3 до 6 месяцев и больше.

Потом все признаки разбивались на градации и проводилась подготовка частоты встречи симптомов в каждой с градаций с выявлением прогностического коэффициента (ПК) и общей прогностической информативности (I) признака.

В табл. 5.1 представленные прогностические коэффициенты I прогностическая информативность клинической симптоматики.

Таблица 5.1

### Прогностическая значимость клинической симптоматики.

№	Показатели	Градация показателя	ПК	I
1	Тяжесть гепатита	Легкое течение	+9,5	3,85
		Среднетяжелое течение	-4,0	
2	Пол больного	мужчины	-3,0	3,45
		женщины	+10,8	
3	Головная боль	Есть	-2,8	1,92
		Нет	+5,6	
4	Боль в суставах	Есть	-5,2	1,69
		Нет	+3,0	
5	Увеличение печени в см	0	+4,3	1,09
		1-2	+1,0	
		≥3	-5,6	
6	Тяжесть в правом подреберье	Есть	-1,1	1,07
		Нет	+7,8	
7	Кожный зуд	Есть	-3,2	0,90
		Нет	+2,6	
8	Температура тела	≤37,0	+2,3	0,77
		≥37,1	-3,0	
9	Возраст больного, лет	≤20	+3,8	0,72
		31-50	0	
		≥51	-5,8	
10	Боль в правом подреберье	Есть	-2,3	0,54
		Нет	+2,0	
11	Диспепсия	Есть	-1,0	0,25
		Нет	+2,0	

**Примечание:** Знак (-) свидетельствует в пользу затяжного течения заболевания, а знак (+) отбрасывает вероятность его развития.

Показатели табл. 6.1 свидетельствуют о том, что высокая прогностическая информативность ( $I \geq 1,0$ ) установлена по отношению до таких клинических симптомов, как тяжесть гепатита ( $I=3,85$ ), пол больного ( $I=3,45$ ), наличие головной боли ( $I=1,92$ ), боли в суставах ( $I=1,69$ ), степени увеличения размера печени ( $I=1,08$ ), наличие тяжести в правом подреберье ( $I=1,07$ ).

Умеренная прогностическая значимость ( $1,0 \geq I \geq 0,50$ ) была характерна при наличии кожного зуда ( $I=0,90$ ), температуры тела ( $I=0,77$ ), возраста больного ( $I=0,72$ ) и наличие боли в правом подреберье ( $I=0,54$ ).

Низкие предикторные особенности ( $0,50 \geq I \geq 0,25$ ) выявлены по отношению к больным с проявлениями диспепсии ( $I=0,25$ ).

Как следует из показателей ПК табл. 6.1 в пользу формирования затяжного течения ГА свидетельствует: среднетяжелое течение ГА; мужской пол больного. Наличие у больного головной боли, боли в суставах, тяжесть боли в правом

подреберье, проявление диспепсии, кожный зуд, увеличение печени >3см, температуры тела >37,0<sup>0</sup> С, возраст больного ≥51 года.

Отбрасывают вероятность развития затяжного течения ГА (благоприятный прогноз): легкое течение заболевания, женский пол, отсутствие у больного головной боли, боли в суставах, кожный зуд, тяжесть или боли в правом подреберье, явления диспепсии, температура тела ≥37,0<sup>0</sup>С, а также возраст больного ≥51 год.

Полученные результаты свидетельствуют о прогностических результатах клинического анализа крови. Неблагоприятный прогноз (затяжное течение ГА), значительное увеличение (≥21 мм/г) увеличение СОЭ как в начале заболевания, так и в разгаре заболевания; низкое (≤5,0x10<sup>9</sup>/л) содержание лейкоцитов, также низкое содержание эритроцитов (≤4,0x10<sup>12</sup>/л) и гемоглобина (≤120 г/л).

Благоприятный прогноз (отсутствие затяжного течения) определяют: нормальные значения СОЭ как вначале (6-15 мм/г), также в разгаре (≤10 мм/г)заболевания, числа лейкоцитов (5,1-8,0x10<sup>9</sup>/л), также содержания эритроцитов (4,1-4,5x10<sup>12</sup>/л) и гемоглобина (121-140 г/л).

Полученные результаты показывают, что затяжное течение формируется вследствие высокой активности воспалительного процесса в печени на фоне иммунодефицита, что маркируется лейкопенией и энергетическим дисбалансом, который отмечается содержанием эритроцитов и гемоглобина.

Среднеарифметические данные свидетельствуют, что в целом показатели клинического анализа крови выявили умеренные предикторские свойства (I=0,66), а для клинической симптоматики характерна высокая прогностическая информативность (I=1,45). При этом предикторская ценность в 2,2 раза превышает таковые показатели клинического анализа крови.

При клиническом исследовании мочи наличие белка в моче свидетельствует о высокой (I=1,12) прогностической значимости исследования с другими показала 1,7 раза превышала таковой клинический анализ крови (I=0,66), однако в 1,3 раза уступала предикторской ценности клинических данных.

При исследовании характеристики биохимических показателей функции печени. Ряд показателей выявил высокую прогностическую информативность. К ним относятся: уровень общего билирубина в начале заболевания (I=5,36), прямого билирубина (I=3,24), непрямого билирубина (I=1,60), прямого билирубина в разгаре болезни (I=1,55), общего билирубина (I=2,08), непрямого билирубина(I=1,46).

Умеренные предикторские свойства установлено по отношению значений тимоловой пробы вначале заболевания(I=0,79), АЛТ в разгаре болезни (I=0,61), тимоловой пробы (I=0,59), а низкая прогностическая значимость была характерна для уровня АЛТ в начале заболевания (I=0,26).

В соответствии значений ПК в пользу неблагоприятного прогноза (формирование затяжного течения ГА) свидетельствуют значения общего билирубина в начале заболевания ≥80,1 мкмоль/л и ≥100,1 мкмоль/л в разгаре заболевания; прямого билирубина в начале заболевания ≥50,1 мкмоль/л и ≥100,1 мкмоль/л в разгаре заболевания; непрямого билирубина в начале заболевания ≥70,1 мкмоль/л и 50,1 мкмоль/л в разгаре заболевания; тимоловая проба в начале заболевания ГА ≥20,1 ед. и

$\geq 10,1$  ед. в разгаре; АЛТ в начале заболевания  $\geq 6,1$  ммоль/л и  $\geq 10,1$  ммоль/л в разгаре заболевания.

Благоприятный прогноз ГА (отсутствие формирования затяжного течения) общий билирубин в начале заболевания  $\leq 80,0$  мкмоль/л и  $100,0$  мкмоль/л в разгаре заболевания; прямой билирубин в разгаре заболевания  $\leq$

$50,0$  мкмоль/л и  $\leq 80,0$  мкмоль/л в его разгаре заболевания; непрямой билирубин в начале заболевания  $\leq$

$50$  мкмоль/л и  $50,0$  мкмоль/л в его разгаре; тимоловая проба в начале заболевания  $\leq$

$10,0$  ед. и  $\leq 10,0$  ед. в разгаре; АЛТ в начале ГА  $\leq 6,0$  ммоль/л и  $\leq 12,0$  ммоль/л.

Полученные результаты свидетельствуют, что в патогенезе затяжного течения ГА важную роль играет степень нарушения пигментной, белково-синтетической и ферментной функции печени. При этом установлена прямая корреляция между степенью нарушения функции печени та вероятностью развития затяжного течения ГА.

При исследовании роли генотипов НАV было выявлено, что для носителей генотипа 1А более вероятно отсутствие затяжного течения ГА, а у носителей 3А генотипа отмечалось развитие затяжного течения ГА.

Били исследованы цитокины при ГА ИЛ-2, ИЛ-4, ФНП-а выявленные данные свидетельствуют, что высокая активность провоспалительных и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 является патогенетическим фактором затяжного течения ГА. При этом важную роыграет соотношение уровня ИЛ-2/ИЛ-4, которые обозначают баланс Th1/Th2. Приэтом для формирования затяжного течения ГА характерно значительное смещение Th1/Th2баланса в сторону преобладания ответа Th2-лимфоцитов. Возникновения данного дисбаланса обусловлено неэффективностью иммунного ответа против вируса ГА и по видимому является одним из патогенетических механизмов развития иммунодефицита.

Отмечается нелинейная зависимость между уровнем ФНП-а та вероятностью формирования затяжного течения ГА. Патогенетическое значение имеет арреактивность продукции цитокина или его гиперпродукция. Что касается умеренного повышения уровня цитокина то оно было характерно для благоприятного течения ГА. Схема патогенеза на рисунке.

Рис. Схема патогенеза затяжного течения ГА





### **Выводы.**

Умеренные та высокие предикторские свойства для прогноза затяжного течения ГА выявили данные клиники, клинического анализа крови и мочи, генотипа вируса HAV, функции печени и содержание цитокинов в сыворотке крови.

В патогенезе ГА значительную роль играет наличие у больного генотипа 3А HAV, способствует дисбалансу Th1|Th2 с доминированием Th2 – лимфоцитов, среднетяжелого течения ГА и выраженного нарушения функции печени.

### **References:**

1. Shkurba AV. *Biochemical diagnosis of viral hepatitis from a position of an infectious disease: Laboratory diagnosis.* 2005; № 2 (32).
2. Tsaregorodtseva TM. *Cytokines in gastroenterologii: Anacharsis,* 2003.
3. Uchaikin VF. *Viral hepatitis A to TTV in children: VF Chaykin, Nisevich NI, TV Cherednychenko.* Moscow: "New Wave"; 2003.
4. Shaffer DR. *Large deletion mutations involving the first pyrimidine-rich tract of the 5' nontranslated RNA of hepatitis A virus define two adjacent domains associated with distinct replication phenotypes: Shaffer DR, Bown EA, Lemon SM.* *Viol,* 1994.
5. Andreychin MA. *Infektsionnye disease.* 1996. № 3; 5-11.