

мальных условиях, но и в повседневной жизни, соблюдение Правил дорожного движения помогут избежать травм и увечий, сохранить жизнь и здоровье на долгие годы [4].

#### **Выводы:**

1. Ведущий контингент транспортной травмы — это лица молодого возраста мужского пола (75,37 %).

2. Основные повреждения в результате транспортной травмы: переломы костей — 35 %, травмы головного мозга — 32 %, множественные и сочетанные повреждения туловища — 26 %, другие повреждения — 7 %.

3. Транспортные травмы в основном — это травмы тупыми предметами (тупыми частями автомобиля — 94 %) и лишь небольшой процент приходится на долю острых предметов (порезы, раны стеклом и т. д. — 6 %).

4. Основная часть аварий совершается в состоянии алкогольного опьянения — 52,05 %.

5. Для транспортной травмы характерна выраженная сезонность: наибольшее количество

случаев регистрируется в летние и осенние месяцы, наименьшее — в зимние месяцы.

6. Пик аварий приходится на дневное время суток (12.00–18.00) — 33,78 %.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Попов, В. Л. Транспортная травма / В. Л. Попов, Р. В. Бабаханян, Г. И. Заславский // Курс лекций по судебной медицине. — СПб.: Издательский центр ДЕАН, 2005. — С. 179.
2. Овсяников, В. А. Убрать опасность с дорог / В. А. Овсяников // Журнал «Медицинский вестник». — Минск, 2007. — № 16. — С. 798.
3. Анализ автомобильной травмы / С. Г. Мельников, И. А. Ляпин, С. В. Степанкевич // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы // Хабаровск. — 2001. — № 4. — С. 54–61.
4. Куржанская, М. А. Дорожно-транспортный травматизм / М. А. Куржанская. — Минск, 2013.
5. Профилактика и предупреждение детского дорожно-транспортного травматизма: Методические материалы / Ю. В. Басников; под ред. А. А. Романова. — Вологда: Издательский центр ВИРО, 2006. — С. 43.
6. Цаприлов, А. Г. Травматизм / А. Г. Цаприлов. — Минск, 2013. — Интернет-адрес: [www.minzdrav.gov.by](http://www.minzdrav.gov.by).
7. Стрельченко, Д. А. Неоправданный риск / Д. А. Стрельченко // Газета «Гомельские ведомости». — 2013. — № 148 (2489). — С. 5.

Поступила 14.02.2014

## УДК 616.36-002.2:616-003.829.1:575.24]577.121-034.12 ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ДИАГНОСТИКЕ МУТАЦИЙ ГЕНА ГЕМОХРОМАТОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ КРИПТОГЕННЫМИ ГЕПАТИТАМИ

**И. В. Пальцев**

**Гомельский государственный медицинский университет**

**Цель:** анализ метаболизма железа у пациентов с хроническими криптогенными гепатитами с мутациями гена HFE, а также оценка наиболее значимых показателей метаболизма железа в диагностике мутаций.

**Материал и методы.** Был обследован 81 пациент с диагнозом: «Хронический криптогенный гепатит». Проводилась оценка показателей метаболизма железа у пациентов с различными мутациями гена HFE.

**Результаты.** У 47 (58 %) пациентов установлен нормальный генотип (N/N). Простые гетерозиготные мутации были выявлены у 23 пациентов, из них 19 (23,5 %) — H63D/N, 4 (4,9 %) — C282Y/N. Сложные гетерозиготы C282Y/H63D обнаружены у 4 (4,9 %) пациентов. Гомозиготных мутаций было выявлено 7, 3 (3,7 %) — C282Y C282Y/C282Y, 4 (4,9 %) — H63D/H63D. Наиболее высокую прогностическую ценность в диагностике значимых мутаций гена HFE показал индекс насыщения трансферрина. ППК для данного показателя составила  $0,916 \pm 0,073$ , при точке разделения на уровне 45,8 % чувствительность составила 85,7 %, специфичность — 90,5 %.

**Заключение.** Обнаружена высокая распространенность значимых мутаций гена HFE (8,6 %) у пациентов с хроническими криптогенными гепатитами. Выявлено, что наибольшую диагностическую значимость в диагностике наиболее важных мутаций гена гемохроматоза (C282Y/C282Y и H63D/C282Y) имеет индекс насыщения трансферрина железом.

**Ключевые слова:** хронический криптогенный гепатит, гемохроматоз, обмен железа.

## INDICATORS OF IRON METABOLISM IN DIAGNOSIS OF HEMOCHROMATOSIS GENE MUTATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC CRYPTOGENIC HEPATITIS

**I. V. Paltsev**

**Gomel State Medical University**

**Goal:** to analyze iron metabolism in patients with chronic cryptogenic hepatitis with HFE gene mutations and assess the most significant indicators of iron metabolism in diagnosis of mutations.

**Material and methods.** We examined 81 patients diagnosed with chronic cryptogenic hepatitis. The indicators of iron metabolism in patients with various HFE gene mutations were assessed.

**Results.** 47 (58 %) patients detected normal genotype (N/N). Simple heterozygous mutations were revealed in 23 patients, of them 19 (23,5 %) — H63D/N, 4 (4,9 %) — C282Y/N. The complex heterozygotes C282Y/H63D were found in 4 (4,9 %) patients. 7 homozygous mutations were detected, 3 (3,7 %) — C282Y C282Y/C282Y, 4 (4,9 %) — H63D/H63D.

The transferrin saturation index showed the highest prognostic value in the diagnosis of significant HFE gene mutations. AUC for this indicator was  $0,916 \pm 0,073$ , at the separation point at a level of 45,8 % the sensitivity was 85,7 %, specificity — 90,5 %.

**Conclusion.** The patients with chronic cryptogenic hepatitis revealed high prevalence of significant HFE gene mutations (8,6 %). It was revealed that the transferrin saturation index had the greatest diagnostic value the most important mutations of hemochromatosis gene (C282Y/C282Y and H63D/C282Y).

**Key words:** chronic cryptogenic hepatitis, hemochromatosis, iron metabolism.

### Введение

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) имеют достаточно широкую распространенность среди населения, что обуславливает внимание к данной проблеме. Однако в ряде случаев практические врачи сталкиваются с трудностями в выяснении причины заболевания, и тогда пациенту выставляется диагноз неутраченного, или хронического криптогенного гепатита (ХКГ). Одной из возможных причин развития ХДЗП являются метаболические нарушения, и в частности – нарушения обмена железа, избыточное всасывание и накопление которого приводит к развитию синдрома перегрузки железом (СПЖ). Важной причиной, детерминирующей формированию СПЖ, является мутация в гене гемохроматоза (ген HFE). Наиболее часто к формированию наследственного гемохроматоза (НГ) у взрослых приводят мутации C282Y и H63D [1, 2]. Данные мутации являются одним из наиболее распространенных генетических дефектов, однако в большинстве случаев они не приводят к фенотипическим проявлениям [3]. Наиболее значимыми в формировании клинически оформленного гемохроматоза являются сложные гетерозиготные (генотип C282Y/H63D) и гомозиготные (генотип C282Y/C282Y) мутации [4, 5]. Основным методом диагностики НГ является генотипирование для диагностики мутаций в гене HFE. Однако данный метод не является скрининговым и требует показаний для назначения и специального оборудования, и поэтому актуальным является определение критериев из показателей биохимического анализа крови, с высокой вероятностью указывающего на возможность наличия мутации в гене HFE.

### Цель исследования

Провести оценку метаболизма железа у пациентов с ХКГ с различным генотипом и выявить наиболее значимые показатели в диагностике мутаций гена HFE.

### Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование 81 пациента, наблюдавшегося в ГУ «Республиканский научно-

практический центр радиационной медицины и экологии человека» с диагнозом: «Хронический криптогенный гепатит».

Диагноз у обследованных был установлен на основании данных традиционных клинических, лабораторных и инструментальных исследований, части пациентов была выполнена пункционная биопсия печени. Генотипирование пациентов для определения мутаций в гене HFE проводилось на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета с помощью ПЦР-анализатора Rotor-Gene 3000. В качестве материала для исследования использовалась ДНК лейкоцитов, полученных из проб цельной венозной крови обследуемых.

Статистическая обработка полученных в результате исследования данных проводилась в операционной среде «Windows XP» с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 7.0 и «Medcalc Software». Описательная статистика включала оценку медианы (Me), минимального (Min) и максимального (Max) значений, 25-го (Q1) и 75-го (Q3) процентилей, 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Сравнение двух независимых выборок по количественному признаку осуществлялось методом теста U Манна-Уитни. Для определения информативности метода исследования использовался ROC-анализ.

### Результаты и их обсуждение

В результате проведенного генотипирования были получены следующие результаты. У 47 пациентов (58 %, 95 % ДИ 46,5–68,9 %) больных ХКГ установлен нормальный генотип (N/N). Гетерозиготные мутации были выявлены у 23 пациентов, из которых 19 (23,5 %, 95 ДИ 14,8–34,2 %) были носителями мутации по аллелю H63D (H63D/N), 4 (4,9 %, 95 % ДИ 1,4–12,2 %) — C282Y (C282Y/N). Сложные гетерозиготы C282Y/H63D обнаружены у 4 (4,9 %, 95 % ДИ 1,4–12,2 %) больных. Гомозиготных мутаций было выявлено 7, из них 3 (3,7 %, 95 % ДИ 0,8–10,4 %) — по аллелю C282Y (C282Y/C282Y), 4 (4,9 %, 95 % ДИ 1,4–12,2 %) — H63D (H63D/H63D).

Далее произведена оценка показателей метаболизма железа (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели метаболизма железа пациентов с различным генотипом

	Генотип группы	Me	Min	Max	25–75 Q	95% ДИ	*p
Fe, мкмоль/л	N/N	19,5	9,7	45,2	14,2–23,9	16,4–22,3	
	H63D/N и C282Y/N	21,3	10,2	40,5	18,3–25,3	18,4–24,9	0,279
	C282Y/H63D	29,9	21,0	37,5	22,6–36,5	16,5–42,5	0,040
	H63D/H63D	27,8	16,3	38,3	18,5–36,6	10,4–44,6	0,183
	C282Y/C282Y	41,2	33,0	44,5	33,0–44,5	24,8–54,2	0,006

Окончание таблицы 1

	Генотип группы	Me	Min	Max	25–75 Q	95% ДИ	*p
Ферритин, мкг/л	N/N	144	5,1	538	84–237	117–194	
	H63D/N и C282Y/N	138	4,0	538	81–247	88–243	0,995
	C282Y/H63D	118	29	171	60–159	9–210	0,381
	H63D/H63D	500	237	538	368–519	222–664	0,010
	C282Y/C282Y	538	124	1200	124–1200	-727–1968	0,106
НТЖ, %	N/N	30,8	9,0	77,7	23,1–39,1	25,3–33,2	
	H63D/N и C282Y/N	32,5	12,4	85,7	26,3–40,1	26,6–38,1	0,384
	C282Y/H63D	52,3	34,5	75,3	33,1–51,8	26,1–81,1	0,010
	H63D/H63D	40,7	25,8	62,7	33,1–51,8	18,2–66,7	0,150
	C282Y/C282Y	69,8	67	87,6	67,0–87,7	47,0–102,5	0,006

\*p указано в сравнении с группой пациентов с нормальным генотипом

Как видно из данных, представленных в таблице 1, наиболее высокие показатели обмена железа (сывороточное железо, ферритин, индекс насыщения трансферрина железом) отмечены у пациентов с гомозиготными мутациями по 282 аллелю (C282Y/C282Y). Наличие данной мутации приводит к формированию первичного СПЖ, наиболее распространенному варианту наследственного гемохроматоза. Кроме того, статистически значимо более высокие показатели сывороточного железа и НТЖ отмечены у носителей компаундных гетерозигот (генотип H63D/C282Y), из чего можно сделать вывод, что данные мутации также имеют определенное значение в формировании СПЖ. Однако уровень сывороточного ферритина у пациентов со сложными гетерозиготами и гомозиготами C282Y не имел статистически значимых отличий от уровня ферритина у па-

циентов с генотипом N/N. Это связано с тем, что данный показатель имеет определенные ограничения в диагностике СПЖ, так как может повышаться при наличии активного воспалительного процесса в организме.

Таким образом, основным критерием, позволяющим отобрать когорту пациентов, нуждающихся в генотипировании для выявления мутаций гена HFE, является лабораторный — определение параметров метаболизма железа. Так как генотипирование пациентов не является скрининговым методом, актуально определение критериев, с высокой вероятностью указывающих на возможность наличия наиболее значимых мутаций гена HFE, которые способствуют формированию СПЖ — C282Y/C282Y и H63D/C282Y. С целью выявления таких критериев проведен сравнительный ROC-анализ основных показателей метаболизма железа (рисунок 1).

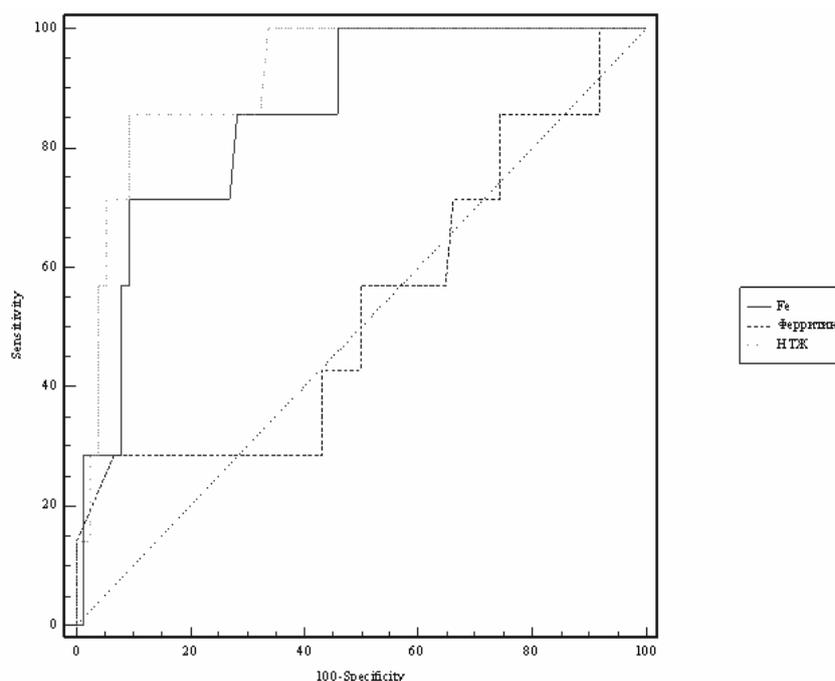


Рисунок 1 — Сравнительный ROC-анализ чувствительности показателей метаболизма железа в диагностике наиболее значимых мутаций гена HFE (C282Y/H63D и C282Y/C282Y)

При проведении сравнительного анализа диагностической значимости изученных маркеров в выявлении наиболее значимых мутаций гена HFE (C282Y/H63D и C282Y/C282Y) путем сравнения ППК было установлено, что наиболее важным показателем является индекс насыщения трансферрина железом. По диагно-

стической значимости он превосходил ферритин ( $p = 0,001$ ), но не имел статистически значимых отличий от сывороточного железа ( $p = 0,191$ ) (таблица 2).

На рисунках 2, 3 и 4 представлены показатели подробного ROC-анализа для каждого из показателей.

Таблица 2 — Величина ППК для основных показателей метаболизма железа

Показатели	ППК	CO	95 % ДИ
Fe	0,854	0,0922	0,758–0,923
Ферритин	0,531	0,117	0,417–0,643
НТЖ	0,916	0,0735	0,833–0,966

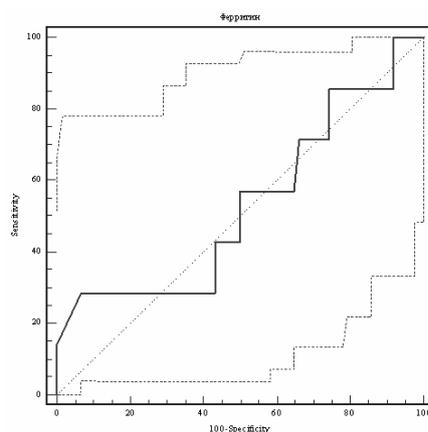


Рисунок 2 — ROC-анализ диагностической значимости уровня сывороточного ферритина в диагностике компаундных гетерозигот и C282Y гомозигот ( $p = 0,791$ )

ППК для данного показателя составила  $0,531 \pm 0,117$  (95 % ДИ: 0,417–0,643). При точке разделения на уровне 144 мкг/л чувствительность маркера соответствовала 57,14 % (95 % ДИ: 18,8–89,6), специфичность — 50,0 % (95 % ДИ: 38,1–61,9), ОППР — 1,14, ОПОР — 0,86, ППЦ — 9,8 %, ОПЦ — 92,5 %.

Таким образом, можно отметить, что сывороточный ферритин имеет низкую диагностическую ценность для выявления наиболее значимых мутаций гена HFE у пациентов с ХДЗП. Это связано с тем, что данный показа-

тель имеет существенные ограничения, так как может повышаться при наличии активного воспалительного процесса в организме независимо от метаболизма железа. Это подтверждается также и тем, что при проведении корреляционного анализа в данной когорте пациентов была обнаружена достоверная прямая корреляционная связь между уровнем сывороточного ферритина и активностью АЛТ ( $R = 0,757$ ,  $p = 0,01$ ), то есть при повышении активности воспалительного процесса в печени в сыворотке крови растет уровень ферритина.

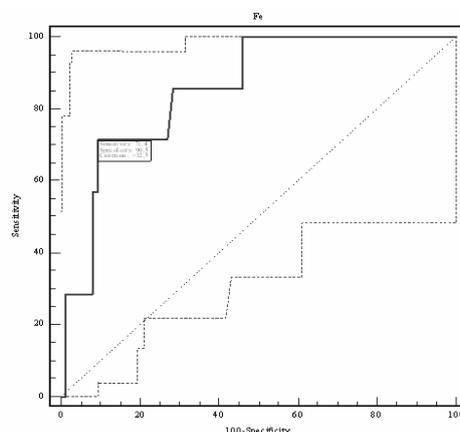


Рисунок 3 — ROC-анализ диагностической значимости уровня сывороточного железа в диагностике компаундных гетерозигот и C282Y гомозигот ( $p = 0,0001$ )

ППК для данного показателя составила  $0,854 \pm 0,092$  (95 % ДИ: 0,758–0,923), при точке разделения на уровне 32,5 мкмоль/л чувствительность маркера соответствовала 71,4 % (95 % ДИ: 29,3–95,5), специфичность — 90,5 % (95 % ДИ: 81,5–96,1), ОППР — 7,55, ОПОР — 0,32, ППЦ — 41,7 %, ОПЦ — 91,7 %.

Полученные данные говорят о том, что уровень сывороточного железа обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике значимых мутаций гена гемохроматоза.

Наиболее высокую прогностическую ценность в диагностике значимых мутаций гена

HFE показал НТЖ. ППК для данного показателя составила  $0,916 \pm 0,073$  (95 % ДИ: 0,833–0,966), при точке разделения на уровне 45,8 % чувствительность маркера соответствовала 85,7 % (95 % ДИ: 42,2–97,6), специфичность — 90,5 % (95 % ДИ: 81,5–96,1), ОППР — 9,06, ОПОР — 0,16, ППЦ — 46,2 %, ОПЦ — 98,5%. Следует отметить, что НТЖ показал специфичность, аналогичную показателю сывороточного железа, но более высокую чувствительность, что делает этот показатель наиболее ценным в диагностике значимых мутаций гена HFE.

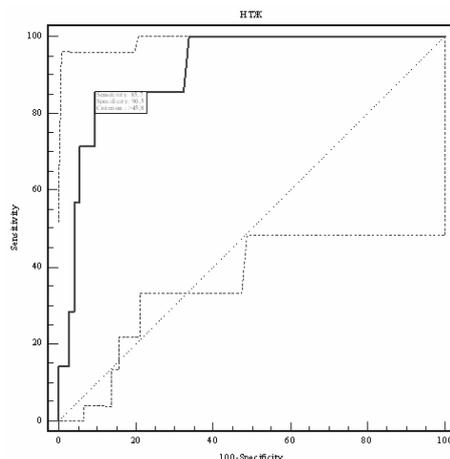


Рисунок 4 — ROC-анализ диагностической значимости НТЖ в диагностике компаундных гетерозигот и С282Y гомозигот ( $p = 0,0001$ )

### Заключение

В целом различные мутации С282Y и Н63D обнаружены у 48 % (95 % ДИ 31,1–53,5 %) пациентов, наблюдавшихся с диагнозом ХКГ. Суммарная частота наиболее значимых мутаций гена HFE — С282Y/Н63D и С282Y/С282Y — была достаточно высока — 8,6 %. Наиболее высокую диагностическую значимость в диагностике наиболее значимых С282Y/Н63D и С282Y/С282Y мутаций гена HFE показал НТЖ. ППК для данного показателя составила  $0,916 \pm 0,073$ , при точке разделения на уровне 45,8 % чувствительность и специфичность маркера составили 85,7 и 90,5 % соответственно. Уровень сывороточного железа показал специфич-

ность, аналогичную НТЖ, но более низкую чувствительность — 71,4 %.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pietrangelo, A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment / A. Pietrangelo // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 139. — P. 393–408.
2. Полунина, Т. Е. Синдром перегрузки железом: современное состояние проблемы / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // *Фарматека*. — 2008. — № 13. — С. 54–61.
3. Сивицкая, Л. Н. Основные мутации гена наследственного гемохроматоза (HFE) у белорусов / Л. Н. Сивицкая, Н. Г. Даниленко, О. Г. Давыденко // *Медицина*. — 2009. — Т. 67, № 4. — С. 63–66.
4. Differences in hepatic phenotype between hemochromatosis patients with HFE C282Y homozygosity and other HFE genotypes / R. Cheng [et al.] // *J Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43. — № 6. — P. 569–573.
5. Клинико-генетическое исследование синдрома перегрузки железом при хронических диффузных заболеваниях печени / Е. А. Кулагина [и др.] // *Бюллетень сибирского отделения российской академии медицинских наук*. — 2009. — № 3. — С. 36–41.

Поступила 25.02.2014

## УДК [616.89:616,523]-036 ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЕ РЕАГИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПРОСТЫМ ГЕРПЕСОМ С УЧЕТОМ ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ

Н. П. Шилова

Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

**Цель:** изучить психосоматические отношения при рецидивирующем простом герпесе (РПГ) с учетом психогенных реакций и личностных особенностей пациентов.