

Пальцев И.В., Калинин А.Л.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Paltsev I.V., Kalinin A.L.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Оценка влияния употребления алкоголя на показатели метаболизма железа у пациентов с хроническими криптогенными гепатитами

Assessment of alcohol abuse affect on iron metabolism parameters in patients with chronic cryptogenic hepatitis

Резюме

В статье представлены сведения о влиянии алкоголя на метаболизм железа у пациентов с хроническими криптогенными гепатитами (ХКГ) без мутаций и с простыми гетерозиготными мутациями гена гемохроматоза. Факт употребления пациентами алкоголя выявлялся с помощью теста CAGE. У пациентов, употребляющих алкоголь, выявлены более высокие показатели сывороточного железа и ферритина ($p = 0,042$ и $p < 0,001$ соответственно). Также в группе пациентов, употреблявших алкоголь, частота гиперферритинемии и повышенного уровня железа была значимо выше ($p = 0,034$ и $p = 0,002$ соответственно). Из использованных лабораторных тестов оценки метаболизма железа наибольшую информативность в выявлении факта употребления алкоголя проявил тест определения сывороточного ферритина (диагностическая чувствительность – 62,5%, специфичность – 96,2%, площадь под кривой – 0,873).

Ключевые слова: хронические гепатиты, синдром перегрузки железом, алкоголь, гемохроматоз.

Resume

The article presents data on alcohol affect on iron metabolism in patients with chronic cryptogenic hepatitis without mutations and with simple heterozygotic mutations of hemochromatosis gene. The patients were detected to abuse alcohol with the test CAGE. Higher indicators of serum iron and ferritin ($p = 0,042$ and $p < 0,001$, respectively) were observed. The group of patients abusing alcohol also revealed significantly higher prevalence of high ferritin and iron levels ($p = 0,034$ and $p = 0,002$ accordingly). Among the indicators of iron metabolism, serum ferritin showed the greatest information value in revealing the fact of alcohol abuse (sensitivity of 62,5%, specificity of 96,2%, the area under curve 0,873).

Key words: chronic hepatitis, syndrome of iron overload, alcohol, hemochromatosis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) среди населения обуславливает актуальность данной проблемы. В настоящее время известно много этиологических факторов ХДЗП, однако на практике врачи нередко сталкиваются с ситуацией, когда этиология заболевания неизвестна. В этом случае выставляется диагноз неуточненного, или криптогенного гепатита.

В последние десятилетия важное значение в формировании хронической патологии печени придается метаболическим нарушениям, в частности нарушениям обмена железа. Накапливаясь в печени в высокой концентрации, железо вызывает, с одной стороны, окислительный стресс, с другой стороны – активизирует процессы коллагенообразования с формированием фиброза. При этом практическими врачами нередко игнорируется факт высокого содержания железа в сыворотке крови [1], и такие пациенты длительное время не обследуются и не лечатся, что в конечном итоге приводит к формированию терминальной стадии ХДЗП – циррозу печени.

В настоящее время известно несколько мутаций гена гемохроматоза, наиболее важными из которых являются мутации C282Y и H63D. Гомозиготные и компаундные мутации, как правило, вызывают развитие наследственного гемохроматоза. Простые гетерозиготные мутации в большинстве случаев не приводят к формированию СПЖ [4].

Один из важных факторов, оказывающих влияние на метаболизм железа, – алкоголь. Доказано, что регулярное употребление алкоголя стимулирует всасывание железа в кишечнике и потенцирует формирование СПЖ [2]. Кроме того, сам алкоголь способствует прогрессированию ХДЗП, что необходимо учитывать в лечении таких пациентов. Однако по понятным причинам пациентами нередко скрывается факт употребления алкоголя. Следовательно, для уточнения влияния данного фактора необходимы простые тесты, которые могут быть быстро проведены и оценены. Одним из хорошо апробированных в мире и достаточно информативным методов выявления регулярного употребления алкоголя является тест CAGE. Он достаточно прост для заполнения пациентом, легко и быстро оценивается врачом. Опыт применения его в России показал, что этот тест в наибольшей мере учитывает особенности «российского менталитета» и национальные особенности отношения к алкоголю [3].

Все вопросы теста равнозначны, требуют только альтернативного ответа, а итоговая оценка производится по совокупности положительных или отрицательных ответов на каждый из поставленных вопросов (табл. 1).

Тест оценивают следующим образом:

- положительный ответ на один из четырех вопросов (даже если таковым является последний – четвертый) не дает оснований для конкретных выводов;
- положительные ответы на два вопроса свидетельствуют об употреблении спиртных напитков;
- положительные ответы на три вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя;
- положительные ответы на все четыре вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию зависимости (алкоголизму).

Одна из ведущих причин формирования синдрома перегрузки железом (СПЖ) – наследственный дефект гена гемохроматоза

Таблица 1
Тест CAGE

Ответьте на поставленные вопросы таким образом, как Вы их понимаете. При утвердительном ответе обведите кружком «Да», при отрицательном – «Нет». В случаях затруднения с ответом не обводите ничего	
1. Возникло ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?	Да Нет
2. Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?	Да Нет
3. Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?	Да Нет
4. Возникло ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего места употребления алкогольных напитков?	Да Нет

Таким образом, тест CAGE можно расценивать как положительный при наличии 3 и более положительных ответов, что подразумевает как минимум систематическое употребление алкоголя, которое, несомненно, утяжеляет течение ХДЗП как через прямое действие алкоголя на гепатоциты, так и через потенцирование всасывания железа. Данный тест можно использовать для опроса пациентов с целью выявления факта употребления алкоголя, в случае более двух положительных ответов можно говорить о злоупотреблении пациентами алкоголем.

■ ЦЕЛЬ

Оценка влияния употребления алкоголя на метаболизм железа у пациентов с хроническими криптогенными гепатитами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлено обследование 81 пациента с хроническим криптогенным гепатитом. Пациенты наблюдались у гастроэнтеролога в поликлиническом отделении Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека.

Генотипирование пациентов для определения мутаций в гене гемохроматоза проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета с помощью ПЦР-анализатора Rotor-Gene 3000. Из показателей метаболизма железа оценивались уровни сывороточного железа, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС), коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ).

Статистическая обработка данных, полученных в результате исследования, проводилась в операционной среде «Windows XP» с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0» и «Medcalc Software».

Распределение количественных признаков оценивалось с помощью теста Левена на равенство дисперсий. При несоответствии нормальному распределению вычислялась медиана (Me), минимальное (min) и максимальное (max) значения, 25 (Q1) и 75 (Q3) процентиля, 95% доверительный интервал (95% ДИ).

В качестве материала для исследования использовалась ДНК лейкоцитов, полученных из проб цельной венозной крови обследуемых.

Анализ первичных данных по количественному или качественному признаку двух независимых выборок осуществлялся с помощью U-теста Манна-Уитни. При анализе качественного (бинарного) признака двух независимых выборок использовался метод двустороннего теста точного критерия Фишера. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p < 0,05$).

С целью оценки ассоциативной взаимосвязи рассчитывался показатель RR (Relative Risk, или относительный риск). Значения оценивались следующим образом: если $RR = 1,0$, то фактор не оказывает никакого воздействия, при $RR < 1,0$ фактор оказывает благоприятное воздействие, при $RR > 1,0$ фактор оказывает неблагоприятное воздействие. Также рассчитывался показатель OD (Odds Ratio, или отношение шансов), позволяющий сравнивать частоту воздействия факторов риска в эпидемиологических исследованиях.

Для определения информативности метода исследования строили характеристические кривые (ROC-кривые), которые оценивали зависимость чувствительности от вероятности ложноположительных результатов, то есть величины «1-специфичность», с расчетом 95% доверительного интервала. Диагностическую значимость метода определяли по высоте расположения характеристической кривой с определением площади под кривой (ППК). За точку разделения при отсутствии специальных соображений по поводу оптимальной чувствительности или специфичности принимали точку, наиболее близкую к перегибу графика. Помимо диагностической чувствительности и специфичности, определяли отношение правдоподобия положительного результата (ОППР) и отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных пациентов было 44 мужчины и 37 женщин, их возраст составил 53 года (min – 20, max – 75 лет, 95% ДИ – 49–55,7 года).

В результате генотипирования пациентов по гену гемохроматоза были получены следующие результаты. В 47 случаях (58%, 95% ДИ – 46,5–68,9%) установлен нормальный генотип. Простые гетерозиготные мутации были выявлены у 23 пациентов, из которых 19 (23,5%, 95% ДИ – 14,8–34,2%) были носителями мутации по аллелю H63D, 4 (4,9%, 95% ДИ – 1,4–12,2%) – C282Y. 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, 4 (4,9%, 95% ДИ – 1,4–12,2%) H63D.

Все пациенты были протестированы с использованием теста CAGE, результаты опроса представлены в табл. 2.

Анализируя данные табл. 2, необходимо отметить следующее. В целом положительный тест CAGE (3 или 4 положительных ответа) у пациентов без мутаций был выявлен в 10,6% (95% ДИ – 3,6–23,1%), среди пациентов с простыми гетерозиготными мутациями – у каждого пятого (95% ДИ – 7,5–43,7%). В группе компаундных гетерозигот тест был положительным только у одного пациента (25%, 95% ДИ – 0,6–80,6%). У всех пациентов с гомозиготными мутациями тест был отрицательным. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 2
Результаты теста CAGE у пациентов с ХКГ

	0–1 положительный ответ		2 положительных ответа		3 положительных ответа		4 положительных ответа	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Пациенты без мутаций	37	78,7	5	10,6	4	8,5	1	2,1
Простые гетерозиготы	15	65,2, p = 0,25	3	13,0, p = 1,0	2	8,7, p = 1,0	3	13,0, p = 0,1
Сложные гетерозиготы	3	75,0, p = 1,0	0	0, p = 1,0	0	0, p = 1,0	1	25,0, p = 0,15
Гомозиготы	5	71,4, p = 0,64	2	28,6, p = 0,22	0	0, p = 1,0	0	0, p = 1,0

Примечание:
p – указано в сравнении с пациентами без мутаций.

Полученные данные позволяют говорить о том, что группы были сравнимы по данному показателю.

Далее была проведена оценка показателей метаболизма железа у пациентов (табл. 3).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, у пациентов с компаундными и гомозиготными мутациями показатели метаболизма железа были достоверно выше в сравнении с пациентами без мутаций, что вполне закономерно, так как именно эти мутации вызывают наследственный гемохроматоз. Однако у пациентов с простыми гетерозиготными мутациями показатели не отличались от таковых у пациентов без мутаций. Это позволяет сделать вывод об отсутствии явного влияния простых гетерозиготных мутаций на формирование СПЖ у больных ХКГ.

Указанное выше позволяет считать, что больные ХКГ без мутаций и с простыми гетерозиготными мутациями гена гемохроматоза представляют собой достаточно однородную группу, в которой необходимо искать другие факторы, влияющие на метаболизм железа.

Нами был проведен анализ влияния употребления алкоголя на метаболизм железа у пациентов без мутаций и пациентов с простыми гетерозиготными мутациями. По результатам теста CAGE эти пациенты были

Таблица 3
Показатели метаболизма железа у пациентов с ХКГ

Показатель	Пациенты без мутаций	Пациенты с простыми гетерозиготными мутациями	Пациенты с компаундными мутациями	Пациенты с гомозиготными мутациями
	Me	Me	Me	Me
Сывороточное железо, мкмоль/л	19,5	21,3, p = 0,29	29,9, p = 0,043	35,0, p = 0,008
Ферритин, мкг/л	43,2	136,3, p = 0,9	118,7, p = 0,46	500, p = 0,004
Трансферрин, г/л	2,6	2,7, p = 0,306	2,2, p = 0,086	2,3, p = 0,36
ОЖСС, мкмоль/л	73,6	69, p = 0,736	65,2, p = 0,844	86,6, p = 0,355
НТЖ, %	29,4	33,3, p = 0,341	52,3, p = 0,016	62,2, p = 0,009

Примечание:
p – указано в сравнении с пациентами без мутаций.

разделены на две группы: 1 группа (n = 60) – менее 3 положительных ответов, вторая группа (n = 10) – 3 или 4 положительных ответа. Группы были сравнимы по возрасту (Me возраста в 1 группе 52 года, во 2 – 48 лет, p = 0,36).

Далее проводилась сравнительная оценка показателей метаболизма железа у пациентов обеих групп (табл. 4).

Согласно данным, представленным в табл. 4, у пациентов, употребляющих алкоголь, отмечены статистически значимо более высокие показатели уровней сывороточного железа и ферритина. Это может свидетельствовать о значимой роли алкоголя в формировании СПЖ у пациентов с ХКГ.

Далее проведен анализ частот превышения нормы показателей метаболизма железа у пациентов обеих групп.

В группе с положительным тестом CAGE уровень сывороточного железа превышал норму у 3 пациентов (30%). У пациентов с отрицательным тестом превышение нормы железа отмечено также у троих пациентов (5,2%) (рис. 1).

Проведена оценка степени взаимосвязи положительного теста CAGE и повышения уровня сывороточного железа. Для этого высчитывались показатели: относительный риск (RR) и отношение шансов (OR).

RR составил 6 (95% ДИ – 1,4–25,7%, p = 0,016). Следовательно, употребление алкоголя увеличивает риск повышения уровня сывороточного железа у пациентов с ХКГ в 6 раз.

OR составило 8,14 (95% ДИ – 1,4–48,4%, p = 0,021), следовательно, шансы регулярного употребления алкоголя в 8 раз выше у пациентов с ХКГ при наличии высокого уровня сывороточного железа.

Гиперферритинемия в группе с положительным тестом CAGE была выявлена в 6 случаях (60%), а у пациентов с отрицательным тестом высокий уровень ферритина обнаружен в 7 случаях (11,7%). Различия были статистически значимы (p = 0,002) (рис. 2).

RR составил 5,14 (95% ДИ – 2,2–12,2%, p < 0,001). Следовательно, регулярное употребление алкоголя увеличивает риск гиперферритинемии у пациентов с ХКГ в 5 раз.

OR составило 11,4 (95% ДИ – 2,6–50,4%, p = 0,001). Таким образом, при наличии высокого уровня сывороточного ферритина у пациентов с

Различия в частоте встречаемости было статистически значимым (p = 0,034)

Таблица 4
Показатели метаболизма железа у пациентов ХКГ

Показатель	Группа	Me	Min	Max	Q1	Q3	95% ДИ	p
Сывороточное железо, мкмоль/л	1	19,9	9,7	40,2	14,1	23,1	16,9-22,0	0,042
	2	23,5	17	40,5	19,5	29,6	18,9-31,1	
Ферритин, мкг/л	1	125	4	538	71	189	85,5-153,9	< 0,001
	2	500	128	538	225	519	148-538	
Трансферрин, г/л	1	2,67	1,59	4,77	2,33	2,93	2,43-2,77	0,85
	2	2,68	1,62	4,04	23,9	2,96	2,22-3,13	
НТЖ, %	1	29,8	8,9	85,6	21,8	38,7	25,2-34,3	0,13
	2	34,6	23,9	54,4	28,6	42,9	25,7-53,5	

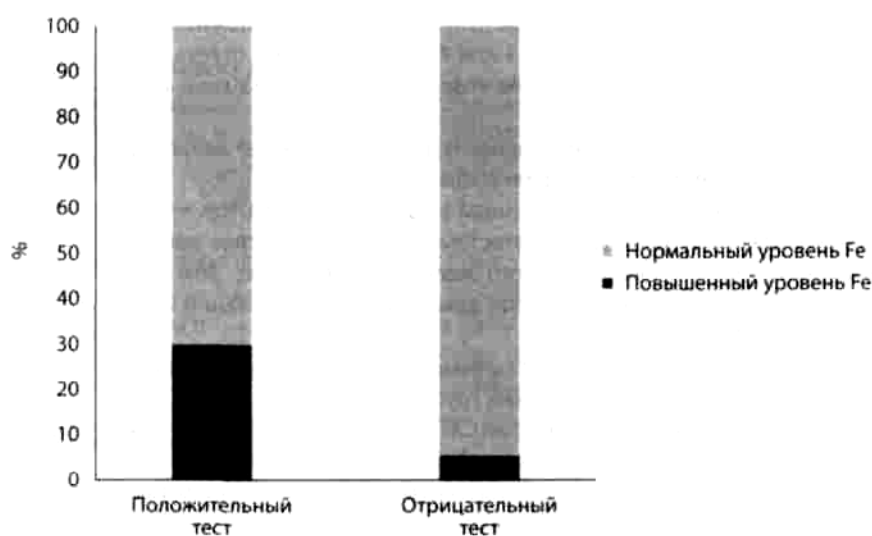


Рис. 1. Частота повышения сывороточного железа у пациентов в зависимости от результатов теста CAGE

ХКГ шансы регулярного употребления алкоголя в 11 раз выше в сравнении с пациентами с нормальным уровнем ферритина.

Для оценки прогностической роли уровня сывороточного ферритина в диагностике злоупотребления алкоголем пациентами с ХКГ построена ROC кривая (рис. 3).

Получены следующие результаты: при точке разделения 478 чувствительность составила 62,5% (95% ДИ – 24,7–91,0%), специфичность 96,2% (95% ДИ – 87,0–99,4%). ППК составила 0,873, ОППР – 16,56, ОПОР – 0,39.

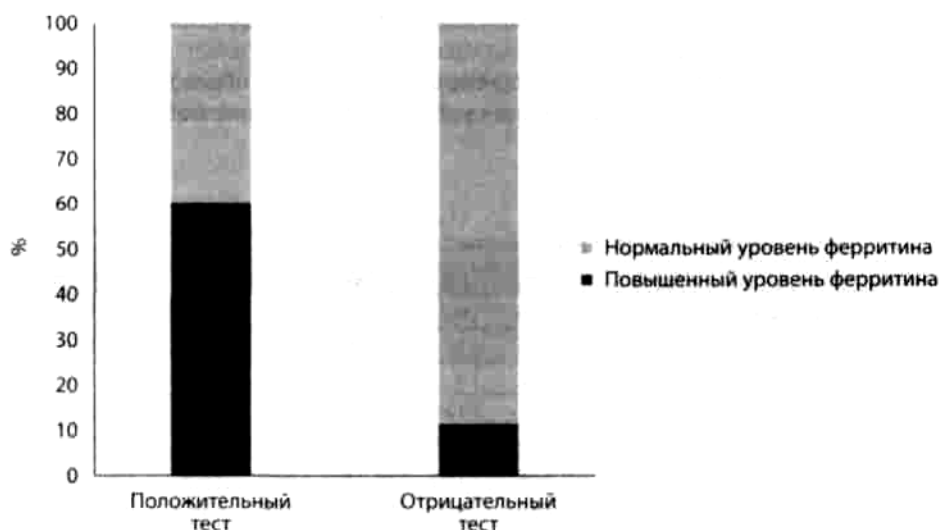


Рис. 2. Частота повышения сывороточного ферритина у пациентов в зависимости от результатов теста CAGE

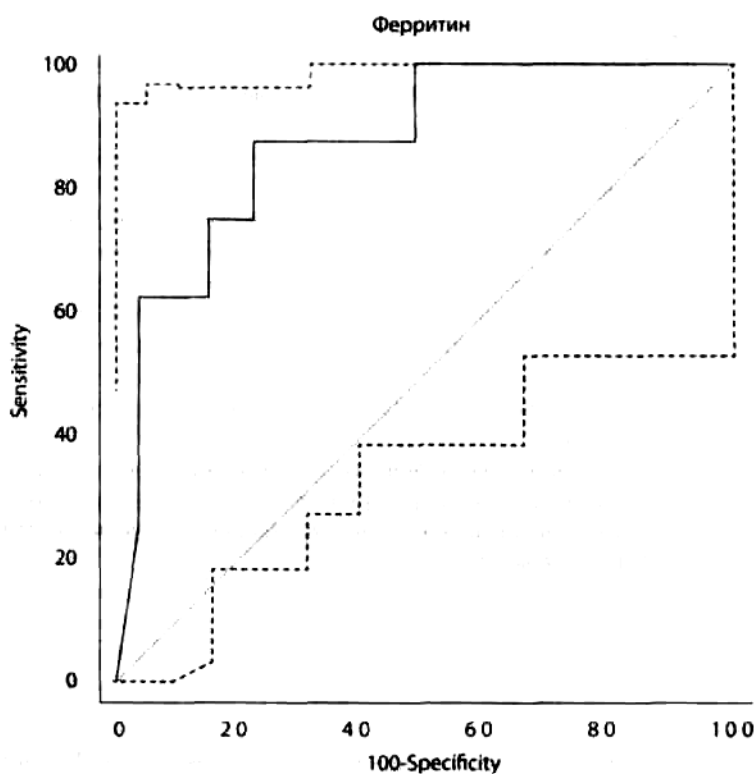


Рис. 3. ROC кривая оценки диагностической значимости уровня сывороточного ферритина в оценке употребления алкоголя ($p = 0,0001$)

Таким образом, у пациентов с хроническими неалкогольными гепатитами без мутаций или с простыми гетерозиготными мутациями в гене гемохроматоза высокий уровень ферритина с чувствительностью 62,5% и специфичностью 96,2% указывает на факт регулярного употребления алкоголя.

В целом по результатам исследования можно сказать, что наличие простой гетерозиготной мутации гена гемохроматоза у пациентов с ХКГ не влияло на показатели метаболизма железа. В данной когорте пациентов существенное влияние на показатели метаболизма железа имело регулярное употребление пациентами алкоголя.

С позиций практической медицины полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы для выявления факта регулярного употребления алкоголя пациентом с хроническим криптогенным гепатитом следующим образом.

В условиях недостаточной лабораторной оснащенности и невозможности проведения детальной оценки метаболизма железа врачом больному может быть проведен тест CAGE. В случае 3 и более положительных ответов высока вероятность формирования синдрома перегрузки железом, следовательно, такой пациент нуждается в дообследовании в лечебном учреждении, имеющем достаточные диагностические мощности.

Для обследования пациентов в условиях значительного дефицита времени, существующего, как правило, у практических врачей, оценка показателей метаболизма железа (высокий уровень сывороточного железа и ферритина) позволяет заподозрить злоупотребление алкоголем пациентом, что необходимо в дальнейшем учитывать для корректировки лечения.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХКГ без мутаций и с простыми гетерозиготными мутациями гена гемохроматоза, регулярно употребляющих алкоголь, показатели сывороточного железа и ферритина статистически значимо выше в сравнении с не употребляющими алкоголь систематически ($p = 0,042$ и $p < 0,001$ соответственно).
2. У пациентов, регулярно употребляющих алкоголь, с большей частотой выявляется превышение нормальных показателей сывороточного железа и ферритина ($p = 0,034$ и $p = 0,002$ соответственно).
3. Употребление алкоголя в 6 раз увеличивает риск превышения нормы уровня сывороточного железа и в 5 раз – гиперферритинемии.
4. Шансы злоупотребления алкоголем в 8 раз выше у пациентов с высоким уровнем железа и в 11 раз выше у пациентов с гиперферритинемией.
5. Из показателей метаболизма железа наибольшую информативность в выявлении алкогольной зависимости показал сывороточный ферритин (чувствительность 62,5%, специфичность 96,2%, ППК – 0,873, ОППР – 16,56, ОПОР – 0,39).

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Наследственный гемохроматоз (случай из клинической практики) / И.В. Пальцев [и др.] // Проблемы экологии и здоровья. – 2012. – № 1 (31). – С. 105–108.
2. Петров, Д.В. Диагностика, лечение и профилактика расстройств, вызванных употреблением алкоголя [Электронный ресурс] / Д.В. Петров. – 2002. – Режим доступа <http://www.medpsy.ru/library/library108.pdf> – Дата доступа: 10.02.2009.
3. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population / P.C. Adams [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1769–1778.
4. Iron overload and cofactors with special reference to alcohol, hepatitis C virus infection and steatosis / Y. Kohgo [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol.13, № 35. – P. 4699–4706.

Поступила в редакцию 18.02.2013

Контакты

e-mail: PaltsevIV@Gmail.com