

10. Ястребов А.И. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст [Текст] / А.И. Ястребов, В.И. Мещанинов - Екатеринбург: ООО «Уральский следопыт», 2005 - 220 с.
11. Adlouni A. Fasting during Ramadan induces a marked increase in high-density lipoprotein cholesterol and decrease in low-density lipoprotein cholesterol [Text] / Ann. Nutr. Metab. - 1997. - V.41, N.4. - P.242-249.
12. Aging increases N epsilon-(carboxymethyl)lysine and caloric restriction decreases N epsilon-(carboxyethyl)lysine and N epsilon-(malondialdehyde) lysine in rat heart mitochondrial proteins [Text] / R. Pamplona, M. Portero-Otin, M.J. Bellmun, R. Gredilla, G. Barja // Free Radic. Res. - 2002. - V. 36, N 1. - P.47-54.
13. Barja G. Aging in vertebrates, and the effect of caloric restriction: a mitochondrial free radical production-DNA damage mechanism? [Text] / G. Barja // Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. - 2004. - V. 79, N 2. - P.235-251.
14. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/3/16>. Статья Sarri K.O., Tzanakis N.E, Linardakis M.K., Mamalakis G.D., Kafatos A.G. Effects of Greek orthodox christian church fasting on serum lipids and obesity.
15. Fraser G.E. Diet as primordial prevention in Seventh-Day Adventists [Text] / Prev. Med. - 1999. - V. 29, N 6, Pt. 2. - P.18-23.
16. Friedlander Y. Coronary heart disease risk factors among religious groupings in a Jewish population sample in Jerusalem [Text] / Am. J. Clin. Nutr. - 1985. - V. 42, N 3. - P.511-521.
17. Merry B.J. Molecular mechanisms linking caloric restriction and longevity [Text] / B.J. Merry // Int. J. Biochem. Cell. Biol. - 2002. - V. 34, N 11. - P.1340-1354.
18. Shatenstein B. Influences on diet, health behaviours and their outcome in select ethnocultural and religious groups [Text] / B. Shatenstein, P. Ghadirian // Nutrition. - 1998. - V. 14, N 2. - P.223-230.
19. The impact of alpha-lipoic acid, coenzyme Q<sub>10</sub> and caloric restriction on life span and gene expression patterns in mice [Text] / C.K. Lee, T.D. Pugh, R.G. Klopp, J. Edwards, D.B. Allison, R. Weindruch, T.A. Prolla // Free Radic. Biol. Med. - 2004. - V. 36, N 8. - P.1043-1057.

*С.С. Веденская, М.П. Груздев,  
Т.И. Северина, Э.Э. Чечик, Э.Ф. Черных*

### **ОСОБЕННОСТИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГЕНОТИПАМИ 1b И 3a**

Уральская государственная медицинская академия,  
Городская клиническая больница № 40

В настоящее время описан большой спектр внепеченочных проявлений (ВПП) при хронической HCV – инфекции [5]. Частота регистрации указанных проявлений составляет в среднем 40 – 45%. При этом возможна ситуация, когда ВПП могут быть первыми клиническими стигматами хронического гепатита С (ХГС) [7,8]. Развитие ВПП связано с рядом факторов риска, среди которых наибольший вес имеют женский пол, возраст старше 60 лет, переливание крови и ее продуктов [11,39]. Описывается причинно - следственная связь между HCV-инфекцией и смешанной криоглобулинемией (СКГ), мембранопролиферативным гломерулонефритом и вас-

кулитом [9,11,30,39]. Так, в исследованиях, выполненных в странах с высокой распространенностью HCV, СКГ связана с гепатитом С более чем в 80 % случаев [41]. В исследованиях, проведенных в странах с низкой распространенностью HCV, например, в Нидерландах, не обнаружено связи между ХГС и СКГ [40]. Криоглобулинемия при HCV-инфекции развивается чаще у женщин, чем у мужчин, через несколько лет и даже десятилетий от начала заболевания и связана с активной репликацией вируса в В-лимфоцитах [25,27,31,37]. При этом частота встречаемости СКГ варьирует от 16 % до 85% [31,39,11,21,22]. Вовлечение суставов, как правило, в виде артралгий – одно из наиболее частых внепеченочных проявлений ХГС. Артралгия встречается у 18,4% - 35 % больных HCV [11,39,38,21]. Клиническая симптоматика в виде артралгий иногда может напоминать ревматоидный артрит, однако, явный ревматоидный артрит регистрируется менее чем у 10% больных HCV – инфекцией [21,22]. Высокоспецифичные для ревматоидного артрита антикератиновые антитела либо отсутствуют, либо очень редко бывают у зараженных HCV пациентов с ревматологическими проявлениями [23,38]. Ревматоидный фактор (РФ) обнаруживается у 14 -71% больных HCV- инфекцией [21, 22,32]. Однако его присутствие никак не связывается с поражением суставов при ХГС [36]. В то же время вполне возможен вариант суставного синдрома при HCV – инфекции в виде непрогрессирующего артрита, по типу моноили олигоартритов, с вовлечением крупных и мелких суставов без деструкции суставных поверхностей [35,36].

В литературе описывается тромбоцитопения, связанная с HCV - инфекцией [13,45]. Частота тромбоцитопении по данным различных авторов составляет 10,2-41% [45,39,29]. Установлено, что наличие анти-HCV антител в сыворотке крови, повышенный уровень АЛТ, возраст старше 65 лет и выраженный фиброз печени значительно связаны с развитием тромбоцитопении [44]. Проведенные исследования не ответили на вопрос, играет ли HCV- инфекция патогенетическую роль в развитии дисфункции щитовидной железы и аутоиммунного тиреоидита. Ассоциация между HCV – инфекцией и нарушением функции щитовидной железы была заподозрена в ряде исследований, но результаты их спорны.

Некоторые авторы сообщают об увеличенном риске болезней щитовидной железы аутоиммунного генеза у больных ХГС [10,20,42]. Другие считают, что HCV-инфекция не является фактором риска для развития аутоиммунного тиреоидита [14,24,26]. Лишь небольшая часть больных, у которых выявляются анти-тиреоидные антитела, имеет нарушения функции щитовидной железы, протекающие, как правило, субклинически [5]. Было установлено, что наличие антител к щитовидной железе связано с женским полом [17,18]. Выявляемость антител к щитовидной железе у лиц с хронической HCV – инфекцией в одних исследованиях составляет 14,7- 31% [39,20,42]. При этом антитела к тиреоидной пероксидазе обнаруживаются в 5% , антитела к тиреоглобулину – в 2%, низкий уровень тироксина - в 10% [11]. В другом исследовании отклонение от нормальных значений ТТГ(> 3,0 mU/L или <0,4 mU/L) составило 15,6 %, а тиреоидные антитела были обнаружены в 2,6% [18]. В то же время имеется публикация, в которой не обна-

ружено изменений показателей тиреоидных гормонов у больных ХГС [28].

В связи с возможностью генотипирования HCV закономерно возникает вопрос о характере ВПП HCV-инфекции. Количество научных публикаций по этому вопросу незначительно, а выводы в этих изданиях характеризуются полярной направленностью. Если одни авторы не смогли установить какой – либо связи ВПП с известными генотипами [7], то другие обнаружили ее, в частности с генотипом 2ас [16]. Что касается СКГ, то часть исследователей выявили большую распространенность этого феномена при генотипе 1b [45], другие - при генотипе 2 [31,47], третьи - при генотипе 3а [43].

Существуют работы, в которых не удалось найти причинно – следственных отношений СКГ с каким – либо генотипом [15,19,46]. В исследовании Quirós-Roldán E [34] показано отсутствие связи между уровнем циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и генотипом вируса, а в работе Никитина В.Ю.[3] более высокие уровни всех типов ЦИК ассоциировались с генотипом 1b HCV. Единичные публикации посвящены возможности взаимосвязи генотипа HCV и таких ВПП, как тромбоцитопения и поражение щитовидной железы [13,20]. Так, de Almeida et al [13] не выявили ассоциации между тромбоцитопенией и различными генотипами, а Huang MJ et al [20] все же сумели показать более частое распространение смешанного генотипа 1b +2b у больных, имеющих серопозитивные антитела к щитовидной железе.

В связи с вышеизложенным становится очевидной цель настоящего исследования – выявить особенности внепеченочных проявлений у больных ХГС молодого возраста в том числе и с различными генотипами HCV.

#### Материалы и методы

Обследовано 92 больных ХГС. Среди обследованных было 57 мужчин и 35 женщин в возрасте от 17 до 38 лет (средний возраст  $27,14 \pm 0,48$  лет), причем 67,4 % пациентов имели возраст до 30 лет. Длительность заболевания можно было установить лишь условно, опираясь на возможные факторы риска заражения. Длительность заболевания колебалась от 0,5 до 12 лет (в среднем составляла  $2,81 \pm 0,31$  лет). Диагноз ХГС верифицирован определением содержания вирусной РНК в ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440» (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ, г.Москва), антител к структурным и неструктурным белкам методом ИФА в сыворотке крови с помощью тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» III поколения при отсутствии серологических маркеров гепатитов А, В, Д (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HDV).

Генотипирование проводилось с помощью наборов «АмплиСенс HCV-Генотип» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, г.Москва). Распределение генотипов ХГС оказалось следующим: генотип 3а выделен у 48 человек (52,2%), генотип 1b – у 41 человека (44,6 %), генотип 2 – у 3 человек (3,3%).

Полуколичественный С-реактивный белок (СРБ), РФ в сыворотке крови определялись методом латекс-агглютинации сыворотки больного с использованием анти СРБ - латекс суспензии, анти РФ – латекс суспензии фир-

мы «Ольвекс Диагностикум» (г. Санкт - Петербург). Общую гемолитическую активность комплемента (ГАК) определяли по методике Резниковой Л.С. [4]. Уровень ЦИК в сыворотке определяли по методу Гашковой В. Г. и соав. [2]. Качественное определение криоглобулинов проводилось в капиллярах после инкубации при температуре +4°C.

Для исследования функционального состояния щитовидной железы в сыворотке крови определяли количественное содержание гормона СТ4 (свободный тироксин), ТТГ (тиреотропный гормон), АТ-ТГ (антитела к тиреоглобулину) и АТ-ТПО (антитела к тиреоидной пероксидазе) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ТироидИФА (ЗАО Алкор Био, г. Санкт-Петербург). В связи с малым количеством больных, имевших генотип 2, они были исключены из исследования. Таким образом, в работе оказалось 89 пациентов ХГС, которые были разделены на две группы:

-1-я группа - 41 больных с генотипом вируса 1b

-2-я группа - 48 больных с генотипом 3а.

Полученные в результате анализа литературы данные свидетельствуют о большом разбросе частоты выявления криоглобулинемии и ревматоидного фактора у больных ХГС: соответственно 16% - 62%; 14%-71%. Результаты собственных исследований не вышли за пределы колебаний вышеуказанных параметров.

Данные о частоте клинико-лабораторных изменений у больных ХГС с генотипами 1b и 3а представлены в табл. 2.

Анализ изменения иммунологических показателей обнаружил достоверно большую частоту повышения ЦИК у пациентов с генотипом 1b в сравнении с генотипом 3а (соответственно 77,8% против 55,8%,  $p=0,04$ ). Повышение РФ чаще отмечалось у больных с генотипом 3а в сравнении с больными с генотипом 1b.

При этом отмечена тенденция к достоверному результату (соответственно 30,2% против 13,9%,  $p=0,085$ ).

Данные о значениях иммунологических показателей, выраженных в абсолютных величинах, представлены в табл. 3

Сопоставление результатов выявило существенное увеличение абсолютных значений РФ у лиц с генотипом 3а в сравнении с пациентами, имевшими генотип 1b (соответственно  $37,09 \pm 9,22$  МЕ/мл против  $12,67 \pm 5,91$  МЕ/мл,  $p=0,036$ ), а также достоверное снижение гемолитической активности комплемента при генотипе 1b в сравнении с пациентами с генотипом 3а (соответственно  $39,89 \pm 0,70$  против  $42,20 \pm 0,87$ ,  $p=0,047$ ).

Данные о патологических изменениях функционально-иммунологического состояния щитовидной железы у больных ХГС с генотипами 1b и 3а представлены в табл. 4

Сравнение полученных результатов не выявило достоверных отличий как по функциональным (ТТГ, СТ4), так и по иммунологическим (АТТГ, АТПО) параметрам у больных ХГС с 1b и 3а генотипами. Однако следует отметить, что повышение ТТГ и АТ-ТПО у пациентов с генотипом 3а встречалась соответственно в 2,2 и 1,4 раза чаще, чем у лиц с генотипом 1b.

Таблица 1  
Частота встречаемости клинико-лабораторных нарушений у больных ХГС по данным литературы(%)

Авторы	СКГ	РФ	Артралгии	Тромбоцитопения
Pawlotsky JM. et al. (1995), n =59 чел.	36	71		
Lee YH. et al (1998), n =49 чел.	59	14	35	
Stefanova-Petrova D. et al. (2007) n =136 чел.	37,5		18,4	31,6
Ramos-Casals M. et al. (2005), n =180 чел.	62	56		
Owlia M B. et al. (2007), n =50 чел.	16			
Leone N. et al. (2007), n =114 чел.	85	31,5		
Zignego A. et al (1996), n=90	32,2			
Sacoub P. et al (2000), n=321 чел.	56	38	19	17
Собственные данные, n =79 чел.	21,5	21,2	12,7	19,1

Таблица 2  
Частота клинико-лабораторных изменений у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса(%)

Показатель	Генотип 1b n= 36	Генотип 3a n=43	P
Повышение СРБ	5,6	11,6	P=0,344
Повышение РФ	13,9	30,2	P=0,085
Повышение ЦИК	77,8	55,8	P=0,040 *
Снижение СН50	58,3	44,2	P=0,261
Криоглобулинемия	19,4	23,3	P=0,681
Артралгии	11,1	14,0	P=0,748
Тромбоцитопения	19,4	18,6	P=0,924

\*Статистически достоверное отличие

Таблица 3  
Абсолютные значения иммунологических показателей крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса (M±m)

Показатель	Генотип 1b n= 36	Генотип 3a n=43	P
СРБ (мг/мл)	2,0±1,29	3,63±1,59	P=0,440
РФ (МЕ/мл)	12,67±5,91	37,09±9,22	P=0,036*
ЦИК (у.е.)	80,06±4,55	85,02±6,71	P=0,440
ГАК (Ед)	39,89±0,70	42,20±0,87	P=0,047*

\*Статистически достоверное отличие

Таблица 4  
Частота патологических изменений функционально-иммунологического состояния щитовидной железы у больных ХВГ-С в зависимости от генотипа вируса

Показатель	Генотип 1b n= 32	Генотип 3a n=44	P
ТТГ (%)	3,1	6,8	P=0,477
СТ4 (%)	3,1	4,5	P=0,754
АТТГ (%)	0	2,3	P=0,391
АТПО (%)	6,3	9,1	P=0,650
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,74±0,15	1,55±0,14	P=0,330
СТ4 (пмоль/л)	16,84±0,85	16,10±0,66	P=0,298
АТТГ (Ед/мл)	7,14±1,47	7,72±1,65	P=0,409
АТПО (Ед/мл)	14,42±7,66	11,72±3,07	P=0,559

#### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что такие признаки ВПП как артралгии, СКГ, РФ, тромбоцитопения, изменения в тиреоидном статусе, не вышли за пределы частоты встречаемости указанных стигматов, опубликованных в научных изысканиях. Однако анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что частота встречаемости СКГ имеет закономерную тенденцию к учащению по мере увеличения возраста больных ХГС и длительно-

сти заболевания. Так, частота криоглобулинемии в исследуемой нами группе больных со средним возрастом больных 27,14±0,48 лет и средней длительностью заболевания 2,81 ± 0,31 лет, составляла 21,5%, в то время как по данным Zignego A. [47] и Sacoub P. [11] – соответственно у 32,2% и 46 % больных со средним возрастом соответственно 60 ± 7,5 лет и 46±16 лет и средней длительностью заболевания соответственно 8,4 ± 5,5 лет и 29,5 лет. Частота выявления РФ также возрастала с увеличением возраста па-

циентов. Если в нашем исследовании частота выявления РФ составляла 21,2% при среднем возрасте больных 27,14±0,48 лет, то в исследованиях Ramos-Casals M. et al [33] и Pawlotsky JM. [32] соответственно 56% и 71% при среднем возрасте пациентов 50 лет и 52 года. Что касается феномена артралгии, то выявляемость этого симптома, по - видимому, явно не зависит от возраста. Так, артралгии регистрируются в 12,7% случаев в нашем исследовании при среднем возрасте пациентов 27,14±0,48 лет, а в работах Sacoub P. et al [11] и Lee YH. [21] - соответственно у 19% и 35% больных со средним возрастом соответственно 46±16 лет и 56,9 лет. Тот же самый вывод можно сделать в отношении тромбоцитопении и изменений в тиреоидном статусе. Тромбоцитопения в нашем исследовании выявлена у 19% больных со средним возрастом 27,14 ± 0,48 лет, а публикации [39] у 31,6 % больных со средним возрастом 60 лет. Антитела к тиреоглобулину и пероксидазе в нашем исследовании выявлялись соответственно в 1,3% и 7,9% при среднем возрасте 27,14 ± 0,48 лет, а в исследовании [11] соответственно в 2% и 5% при среднем возрасте 46,7 лет. Суммарная частота выявления антител к щитовидной железе в нашем исследовании составила 10% при среднем возрасте пациентов 27,14 ± 0,48 лет, а в исследовании [39] и [1] соответственно у 14,7% и 22,4% больных со средним возрастом соответственно 50,16 ± 16,08 лет и мужчины- 30,5 лет, женщины - 37,5 лет.

В отношении влияния генотипа на присутствие криоглобулинемии, следует признать, что нами, как в работах [19] и [46], не получено достоверных различий по вышеуказанному феномену у больных ХГС с различными генотипами HCV. Однако, существуют исследования, в которых выявлена связь криоглобулинемии с определенным генотипом более старших возрастных групп. Так, в исследовании [43] криоглобулинемия чаще выявлялась при 3а генотипе у больных со средним возрастом - 43 года, в публикации [47] при генотипе 2 со средним возрастом 60 ± 7,5 лет. Особо следует подчеркнуть, что получены существенные различия в изменении ряда иммунологических показателей таких, как ГАК, РФ, ЦИК у больных ХГС молодого возраста в зависимости от генотипа HCV. Так, гиперпродукция патогенных ЦИК и снижение ГАК достоверно чаще регистрируются при генотипе 1b HCV (соответственно  $p=0,04$  и  $p=0,047$ ), в то время как повышение содержания РФ - достоверно чаще при генотипе 3а ( $p=0,036$ ). Что касается повышенного содержания ЦИК у больных ХГС, то здесь наши данные также совпадают с работой Никитина В.Ю.[3], в которой показаны достоверно более высокие уровни ЦИК при генотипе 1b, при этом возраст больных в указанной публикации и в нашей сопоставим (соответственно 32,4±0,52 года и 27,14±0,48 лет). Не получено существенных различий в частоте регистрации тромбоцитопении у больных ХГС молодого возраста в зависимости от генотипа HCV. Подобный вывод сформулирован и в работе [13], где возраст пациентов был явно больше в сравнении с исследованной нами группой больных (соответственно 57,1 ± 12,6 лет и 27,14 ± 0,48 лет). Кроме того, также не удалось получить репрезентативных данных по измене-

нию тиреоидного статуса у больных с генотипами 1b и 3а HCV. Однако, следует указать работу [20], в которой удалось доказать взаимосвязь между содержанием антител к щитовидной железе и набором генотипов в виде микст - генотипа 1b +2b.

#### Выводы

1. Выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости патогенных ЦИК ( $p=0,04$ ) и снижение ГАК ( $p=0,047$ ) при генотипе 1b HCV у больных ХГС молодого возраста.
2. Установлено достоверное увеличение активности РФ ( $p=0,036$ ) при генотипе 3а HCV у больных ХГС молодого возраста.
3. Зафиксировано достоверное увеличение частоты встречаемости РФ ( $p=0,020$ ) у больных ХГС молодого возраста с криоглобулинемией в сравнении с группой пациентов без криоглобулинемии.
4. У больных ХГС молодого возраста в сочетании с криоглобулинемией длительность инфекционного процесса в 3,2 раза превышает соответствующий показатель у пациентов без криоглобулинемии ( $p<0,0001$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бушуева Н.В., Крезь П.Е., Исаева Е.И. и соав. Маркеры вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. - 2005. - Т.15, № 2. - С.73 - 81.
2. Гашкова В., Матл И., Кашлик И., Когандрлс В. Циркулирующие комплексы Ag-At у больных с иммунокомплексными заболеваниями. // Чехословацкая медицина. - 1978. - №1.-С. 117-120.
3. Никитин В.Ю. Иммунопатогенез и иммунологические критерии прогрессирования хронического вирусного гепатита С: Автореферат дисс ...д.м.н. - СПб.- 2007.- 42с.
4. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. М. 1967.
5. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит.- М: Медицина; 2002.
6. Серов В.В., Бушуева Н.В., Игнатова Т.М., Апросина З. Г. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2006.- Т.16, № 4. - С.12 - 23.
7. Скляр Л.Ф., Иванис В.А., Попов А.Ф., Полушин О.Г. Распределение генотипов вируса гепатита С на территории Приморского края // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2005. - №2. - С.72 - 74.
8. Эсауленко Е.В., Штапов Ю.Н., Кудрявцева Т.В., Добродеева Н.А., Груднин М.П. Поражение больших слюнных желез у больных хроническим гепатитом С // Мир вирусных гепатитов.- 2007.- №1.- С. 8-13.
9. Ahmed MS., Wong CF., Shawki H., Kapoor N., Pandya BK. Rapidly deteriorating renal function with membranoproliferative glomerulonephritis Type I associated with hepatitis C treated successfully with steroids and antiviral therapy: a case report and review of literature // Clin Nephrol. -2008.-Vol. 69, № 4.- P.298-301.
10. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection // Thyroid. - 2006. - Vol.16, № 6. - P.563-572.
11. Sacoub P., Poynard T., Ghillani P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group.

- Multi-department Virus C // *Arthritis Rheum.* -1999.- Vol. 42. - p.2204-2212.
12. Cohen P. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus // *Presse Med.* - 2000. - Vol. 29, № 4. - P.209-214.
  13. de Almeida AJ., Campos-de-Magalhães M., Antonietti CL et al. Autoimmune thrombocytopenia related to chronic hepatitis C virus infection. // *Hematology.* -2009. - Vol. 14, № 1. - P.49-58.
  14. Floreani A., Betterle C., Carderi I. et al. Is hepatitis C virus a risk factor for thyroid autoimmunity? // *J Viral Hepat.* - 2006. - Vol. 13, № 4. - P.272 -277.
  15. Frangeul L., Musset L., Cresta P., Cacoub P., Hureau JM, Lunel F. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia // *J Hepatol.* -1996. - Vol. 25, № 4. - P.427 - 432.
  16. Giannitti C., Morozzi G., D'Alfonso S., Bellisai F., Galeazzi M. Viral genotype and HLA class II alleles influence on extra-hepatic manifestations of chronic HCV infection // *Reumatismo.* -2008. - Vol. 60, № 3. - P.192 -198.
  17. Hadziyannis SJ. Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV infection // *Dig Dis Sci.* -1996. - Vol. 4. - P.63S-74S.
  18. Hass HG., Klein R., Nehls O., Kaiser S. Thyroid Disorders and Occurrence of Nonorgan-specific Autoantibodies (NOSA) in Patients With Chronic Hepatitis C Before and During Antiviral Induction Therapy With Consensus Interferon (Interferon Alfacon-1). *J Clin Gastroenterol.* -2009. - Vol. 43, № 5. - P.470 -476.
  19. Horcajada JP., Garcia-Bengochea M., Cilla G., Etxaniz P., Cuadrado E., Arenas JJ. Mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C infection: prevalence, significance and relationship with different viral genotypes // *Ann Med.* -1999. - Vol. 31, № 5. - P.352 -358.
  20. Huang MJ., Tsai SL., Huang BY., Sheen IS., Yeh CT., Liaw YF. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study // *Clin Endocrinol (Oxf).* -1999. - Vol. 50, № 4. - P.503 -509.
  21. Lee YH., Ji JD., Yoon JE., Byun KS., Lee CH., Song GG. Cryoglobulinemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection // *Ann Rheum Dis.* -1998. - Vol.57. - P.728 -731.
  22. Leone N., Pellicano R., Ariata Maiocco I. et al. Mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection: the rheumatic manifestations // *J Med Virol.* -2002. - Vol. 66, № 2. - P.200 -203.
  23. Lormeau C., Falgarone G., Roulot D., Boissier MC. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection // *Joint Bone Spine.* - 2006. - Vol. 73, № 6. - P.633 -638.
  24. Loviselli A., Oppo A., Velluzzi F. et al. Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community-based study in north-western Sardinia // *J Endocrinol Invest.* -1999. - Vol. 22. - P.660 -665.
  25. Lunel F., Musset L., Cacoub P. et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage // *Gastroenterology.* - 1994. - Vol.106, № 5. - P.1291 -1300.
  26. Metcalfe RA., Ball G., Kudesia G., Weetman AP. Failure to find an association between hepatitis C virus and thyroid autoimmunity // *Thyroid.* -1997. - Vol.7, № 3. - P.421 -424.
  27. Meyers CM., Seeff LB., Stehman-Brcen CO., Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update // *Am J Kidney Dis.* -2003. - Vol.42. - P.631 -657.
  28. Murdolo G., Francisci D., Forini F. et al. Expression of endocrine autoantibodies in chronic hepatitis C, before and after interferon-alpha therapy // *J Endocrinol Invest.* -2002. - Vol.25. - P.938 -946.
  29. Nagamine T., Ohtuka T., Takehara K., Arai T., Takagi H., Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection // *J Hepatol.* -1996.- Vol.24, № 2. - P.135 -140.
  30. Nocente R., Ceccanti M., Bertazzoni G., Cammarota G., Silveri NG., Gasbarrini G. HCV infection and extrahepatic manifestations // *Hepatogastroenterology.* - 2003.- Vol.50. - P.1149 -1154.
  31. Owlia M B., Sami R., Akhondi M., Salimzadch A. Cryoglobulinemia in hepatitis C-positive patients in Iran // *Singapore Med J.* -2007.- Vol.48. - P.1136 -1139.
  32. Pawlotsky JM., Roudot-Thoraval F., Simmonds P. et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes // *Ann Intern Med.* -1995.- Vol.122. - P.169 -173.
  33. Ramos-Casals M., Trejo O., Garcia-Carrasco M., Font J. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Rheumatology (Oxford).* -2003.- Vol.42. - P.818 - 828.
  34. Quirós-Roldán E., Piédrola G., Maroto MC. Anti-hepatitic C virus antibodies hidden in circulating antibody/antigen aggregates in HCV-RNA positive patients // *Microbios.* -2000.- Vol.103. - P.59 - 64.
  35. Rivera J., García-Monforte A., Pineda A., Millán Núñez-Cortés J. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection // *J Rheumatol.* -1999.- Vol.26. - P.420- 424.
  36. Saadoun D., Landau DA., Calabrese LH., Cacoub PP. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation // *Rheumatology (Oxford).* -2007.- Vol.46. - P.1234- 1242.
  37. Santagostino E., Colombo M., Cultraro D., Muça-Perja M., Gringeri A., Mannucci PM. High prevalence of serum cryoglobulins in multitransfused hemophilic patients with chronic hepatitis C // *Blood.* -1998.- Vol.92. - P.516- 519.
  38. Sène D., Ghillani-Dalbin P., Limal N. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome // *Ann Rheum Dis.* - 2006.- Vol.65. - P.394- 397.
  39. Stefanova-Petrova DV., Tzvetanska AH., Naumova EJ. et al. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extra-hepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients // *World J Gastroenterol.* -2007.- Vol.65. - P.6518-6528.
  40. Tervaert JW., van Paasscn P., Damoiseaux J. Cryoglobulinemia Type II Is Not Associated with Hepatitis C Infection: The Dutch Experience // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2007.- Vol. 1107.- P. 251-258.
  41. Tini GM., Wüscher V., Jeker R. Hepatitis C infection with false negative serology in a patient with mixed cryoglobulinemic vasculitis // *Dtsch Med Wochenschr.* - 2007.- Vol.132.- P.616-618.
  42. Tran A., Quaranta JF., Benzakcn S. et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy // *Hepatology.* -1993.- Vol.18, № 2. - P.253 -257.
  43. Viganì AG., Pavan MH., Tozzo R. et al. Comparative study of patients with chronic hepatitis C virus infection due to genotypes 1 and 3 referred for treatment in southeast Brazil // *BMC Infect Dis.* - 2008.- Vol.8:164.
  44. Wang CS., Yao WJ., Wang ST., Chang TT., Chou P. Strong association of hepatitis C virus (HCV) infection and thrombocytopenia: implications from a survey of a community with hyperendemic HCV infection // *Clin Infect Dis.* - 2004.- Vol.39. - P.790 -796.
  45. Weiner SM., Berg T., Berthold H et al. A clinical and virological study of hepatitis C virus-related cryoglobulinemia in Germany // *J Hepatol.* - 1998.- Vol.29, № 3. - P.375 -384.
  46. Willems M., Sheng L., Roskams T. et al. Hepatitis C virus and its genotypes in patients suffering from chronic hepatitis

C with or without a cryoglobulinemia-related syndrome // J Med Virol. - 1994. - Vol.44, № 3. - P.266 -271.

47. Zignego AL., Ferri C., Giannini C. et al. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia // Ann Intern Med. -1996. -Vol.124. - P.31-34.

*К.В. Сивак, Т.Н. Саватеева-Любимова<sup>1</sup>,  
А.Л.Коваленко, А.Ю.Петров<sup>2</sup>*

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ОТРАВЛЕНИЙ ЯДОВИТЫМИ ГРИБАМИ

ФГУН Институт токсикологии ФМБА России<sup>1</sup>,  
НТФФ «ПОЛИСАН»<sup>2</sup>

Тяжелые отравления большинством токсических соединений как синтетического, так и природного происхождения приводят к формированию полиорганной недостаточности. Последняя развивается в результате повреждения жизненно важных органов, участвующих в метаболизме и выведении токсинов и их производных – печени и почек [7]. Особое внимание следует уделить ядам грибов, так как большинство случаев тяжелых отравлений ими сопровождается высокой летальностью [6]. При отравлении ядовитыми грибами острая печеночная, почечная и кишечная недостаточность являются результатом специфического действия их токсинов на внутренние органы. Наиболее опасными ядовитыми грибами являются бледная поганка (поражение печени, почек и кишечника), строчки (поражение печени и нервной системы) и паутинники (поражение почек) [10].

Разработка средств лечения отравлений ядовитыми грибами является весьма актуальной задачей современной фармакологии. К сожалению, до настоящего времени не существует единой схемы лечения больных с отравлениями ядовитыми грибами, а эффективность терапии во многом обусловлена не только детоксикационными процедурами, но и способами профилактики и лечения полиорганной недостаточности, что может быть достигнуто проведением инфузионной терапии.

Отравления, сопровождающиеся развитием гепаторенального синдрома, возникают при употреблении грибов, содержащих циклопептиды – аматоксины. Продуктами аматоксинов являются следующие грибы трёх семейств: семейства Amanitaceae (род Amanita), семейства Agaricaceae (род Lepiota) и семейства Cortinariaceae (род Galerina). Аматоксины обнаружены у следующих видов рода Amanita: A. phalloides (бледная поганка), A. virosa, A. verna, A. ocreata, A. bisporigera, A. suballiacea, A. tenuifolia и A. hygrosopora [3,5].

Аматоксины оказывают действие на ядерные субстанции, тормозят образование ДНК и РНК. Механизм действия аматоксинов обусловлен угнетением эукариотической ядерной РНК-полимеразы II типа, ответственной за образование мРНК. В результате блокируется синтез белка и происходит отсроченная гибель клетки [21,24]. Установлено избирательное повреждающее действие α-аманитина на гепатоциты

и нефротелициты проксимального отдела почечных канальцев, клетки желудочно-кишечного эпителия. Аматоксины преимущественно распределяются в экстрацеллюлярном пространстве. Как показали эксперименты с C<sup>14</sup>-аматоксином, 60% всосавшихся токсинов депонируются в печени и незначительное количество (3%) – в почках. Объем распределения составляет от 160 до 290 мл/кг массы тела. Особенностью токсикокинетики аматоксинов, определяющей в значительной степени тяжесть отравления, является их способность к перераспределению [19-21]. Аматоксины совершают энтерогепатический цикл и могут задерживаться в желудочно-кишечном тракте. По клиническим данным, в единичных случаях аматоксины обнаруживали в гастродуоденальном содержимом больных спустя 12, 72 и даже 120 часов после употребления в пищу грибов.

В результате повторного поступления аматоксинов в печень через систему портального кровообращения увеличивается интенсивность и продолжительность их гепатотоксического действия. Время полувыведения аматоксинов из плазмы крови составляет 36-48 часов [6].

Обычно в картине отравлений бледной поганкой наблюдают 4 периода: 1) латентный; 2) гастроинтестинальный; 3) мнимого благополучия; 4) гепаторенальный [2,5,12]. Гепато-ренальный период отравления в среднем продолжается до 10 суток и первоначально характеризуется развитием цитолитического гепатита (увеличение активности АлАТ, АсАТ и ЛДГ), а затем острой почечной недостаточности (ОПН). Нефропатия развивается через 73 ч после отравления аматоксин-содержащими грибами и характеризуется нарастающей азотемией, протеннурией, формированием некроза нефротелия.

Поражения почек сопровождаются фульминантные гепатиты с острой печеночной недостаточностью (ОПечН) в 75% случаев [13]. Первичными причинами нарушения функции почек считают системную гипотензию, вазодилатацию, в частности мезентериальных сосудов, и компенсаторную активацию ренин-ангиотензиновой системы, вызывающую вазоконстрикцию сосудов почек. Циклопептиды также оказывают прямое нефротоксическое действие. Совокупность этих причин приводит к сокращению объема гломерулярной фильтрации, ретенции ионов натрия и, в конечном счете, к нарушению концентрационной и фильтрационной функции почек в целом [24].

Функциональная олигоанурия может сопровождать гастроинтестинальную фазу отравления. Она связана с гиповолемией и быстро проходит при регидратации. В терминальной стадии у больного развивается олигоурия; в моче, при этом, определяются кристаллы лейцина, тирозина, наблюдается увеличение содержания аминокислот, альбуминурия; часто наблюдается гепато-ренальный синдром в виде ОПечН и ОПН (одним из проявлений которого могут служить увеличение концентрации креатинина более 400 мкмоль/л и снижение клиренса ионов натрия <10 ммоль/л). При выздоровлении больных поражение канальцевого аппарата может сохраняться длительное время после того, как ферменты цитолиза восстанавливаются до нормы [26].