

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕЛЕЗОПОРФИРИНОВОГО КОМПЛЕКСА ПРИ НЕКОТОРЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНОМАЛИЯХ КРОВИ

¹Байтаева Д.А., ²Бессмельцев С.С.

¹*Азербайджанский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии им. Б.А. Эйвазова, Баку, e-mail: retopop@yandex.ru;*

²*Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, e-mail: bsshem@hotmail.com*

Актуальную проблему в ранней диагностике и лечении функциональной недостаточности печени при наследственных аномалиях крови представляет инфицированность больных вирусом гепатита С. С этой целью у 82 пациентов с α и β талассемией, а также с поздней кожной порфирией было изучено влияние хронического гепатита С на метаболизм железопорфиринового комплекса. У инфицированных больных установлена взаимосвязь между тяжестью функциональных нарушений печени и изменениями в обмене железа и порфиринов. Полученные результаты имеют значение в дифференциальной диагностике различных форм порфирий и наследственных аномалий крови. На основании полученных данных предложен алгоритм обследования пациентов с наследственными заболеваниями крови, осложненными хроническим гепатитом С, который, наряду с рутинными биохимическими тестами, определением маркеров вирусных гепатитов и биопсией печени, включает исследование показателей железопорфиринового комплекса.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, порфирины, цирроз печени, талассемия, железо, десфераловый тест, биопсия печени, поздняя кожная порфирия

INFLUENCE OF CHRONIC HEPATITIS C ON THE INDICATORS OF THE IRON PORPHYRIN COMPLEX IN SOME HEREDITARY BLOOD ANOMALIES

¹Baytayeva D.A., ²Bessmeltsev S.S.

¹*Azerbaijan Institute of Scientific – Researching of Hematology and Transfuziology, e-mail: retopop@yandex.ru;*

²*Russian Research Institute of Hematology and Transfuziolog, St. Petersburg, e-mail: bsshem@hotmail.com*

Infection of the hepatitis C patients is a crucial problem in the early diagnostics and treatment of functional liver insufficiency in case of hereditary blood diseases. In this regard, the influence of the chronic hepatitis C on the metabolism of the iron porphyrin complex was studied in 82 patients with thalassemia and late cutaneous porphyria. Regardless of the form of hereditary blood diseases the infected patients manifested a relationship between the severity of functional liver disorders and changes in the iron and porphyrin metabolism. The study of latter helps in the early differential diagnosis of various forms of porphyria and hereditary blood anomalies. Based on the data obtained, an algorithm for assessment of patients with chronic hepatitis C was suggested, which, along with routine biochemical indicators, liver biopsy, study of viral hepatitis markers, includes identification of the indicators of iron and porphyrin metabolism.

Keywords: chronic hepatitis C, porphyrin, cirrhosis, thalassemia, iron, desferal test, liver biopsy, late cutaneous porphyria

Инфицирование вирусом гепатита С (HCV) является основной причиной развития посттрансфузионного гепатита и цирроза печени и потому представляет актуальную проблему для больных с наследственными аномалиями крови [7, 10, 11]. Для этой патологии характерны повсеместное распространение, высокий уровень заболеваемости и смертности. Столь выраженная способность HCV вызывать персистенцию инфекции связана с высокой частотой мутаций и образованием множественных квазивидов, незначительно отличающихся друг от друга геномами [6].

Инфицирование вирусом гепатита С пациентов с наследственной патологией крови возникает из-за регулярно проводимой

гемотрансфузионной терапии, являющейся основным методом лечения больных. Поэтому пациентов с α и β талассемией причисляют к группе риска по заражению гемотрансмиссивными инфекциями. При гомозиготной форме β -талассемии (гомоз. β -th) HCV инфекция по частоте распространения является второй после гемохроматоза [12]. Возникший хронический гепатит С (ХГС) нередко протекает бессимптомно, под маской основной патологии. Поражается орган, который в норме поддерживает метаболический гомеостаз и от функционального состояния которого во многом зависят течение и исход основного заболевания. При ХГС изменения в печени представляют собой постоянный, необратимый

процесс и характеризуются длительным течением. Манифестация уже на поздней стадии болезни с высокой частотой внутри и внепеченочных проявлений, в том числе развитием анемического синдрома и портально-го цирроза печени, существенно усложняет лечебно-диагностический процесс [9].

Печень участвует в обмене железа, метаболизме порфиринов и образовании ферментов, необходимых для синтеза молекул гема. При низких концентрациях сывороточного железа гепатоциты способны отдавать железо в кровь для нужд эритропоэза [6]. С развитием гемосидероза в печени возрастает тяжесть фиброзных изменений. Присоединение ХГС к наследственной патологии крови увеличивает функциональную недостаточность печени. По сравнению с HCV роль HCV инфекции в генезе поражения печени при гомоз. β -th, гемоглобинопатии H (Hbpat.H) и поздней кожной порфирии (ПКП) представляется более значительной, в связи с частотой его выявления. У больных с ПКП обнаружена связь аккумуляции железа в печени с обострением ХГС [9]. HCV инфекция и железо увеличивают кислородный стресс на гепатоциты, способствуя окислению уропорфириногена в уропорфирин, который не метаболизируется ферментом уропорфириноген-декарбоксилазой, а накапливается в печени и оказывает токсическое влияние на жизненно важные органы и системы [1–5, 8].

В доступной литературе мы не встретили специальных работ, посвященных изучению обмена железа и порфиринов у больных с наследственными аномалиями крови, инфицированных вирусом гепатита С. Остаются малоизученными особенности течения ХГС у пациентов с талассемией и поздней кожной порфирией, не определены подходы к неинвазивной диагностике стадии патологического процесса, этиопатогенетической терапии и динамическому наблюдению за данной категорией больных.

Исходя из вышеизложенного целью исследования явилось изучение влияния хронического гепатита С на метаболизм железопорфиринового комплекса и результаты проводимой терапии у больных с гомозиготной формой β -талассемии, гемоглобинопатией H и поздней кожной порфирией.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 82 пациента с наследственной патологией крови, в возрасте 6–33 лет (медиана – 21 год, женщин – 38, мужчин – 44), проходивших обследование и лечение в АзНИИ гематологии и трансфузиологии. Все больные были разделены на 3 группы: 1-ю составили 32 пациента с гомоз. β -th без и с ХГС (по 16 больных), 2-ую – 30 пациентов с Hbpat.H без и в сочетании с ХГС (по 15 боль-

ных) и 3-ю – 20 больных с ПКП без ХГС – 4 случая и с ХГС – 16 пациентов. Во 2-й группе без ХГС 15 пациентов наблюдались после спленэктомии в анамнезе.

Диагноз гомоз. β -th основывался на анамнезе и клинико-лабораторных признаках заболевания. Семейно-генетические исследования подтверждали наследственный характер заболевания. У больных при проведении электрофореза гемоглобина (Hb) выявлены высокий уровень фетального гемоглобина (HbF) – 29–64%, повышенное содержание HbA2 до 3,7% и положительная осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ). У 30 больных с α -талассемией из-за делеции 3-х из 4-х α -цепочечных глобиновых генов на электрофорезе (Hb) обнаружен аномальный HbH (8–17%), при нормальном содержании HbF и HbA2. У больных определялась гепато- и спленомегалия, деформация костей скелета из-за расширения губчатого слоя при истончении коркового слоя костей черепа и длинных трубчатых костей, с развитием в них остеопороза. ПКП у 12 пациентов носила наследственный и у остальных приобретенный характер с хроническим течением. Диагноз подтверждался исследованием активности фермента УПГ-Д. Кожные проявления совпадали со сниженным уровнем фермента УПГ-Д до 69%, при норме 97–100%.

При поступлении больных в клинику и при выписке исследовались общий анализ крови с тромбоцитами, ретикулоцитами, эритроцитарные параметры (RBC, MCV, MCH, MCHC); основные биохимические показатели, характеризующие функцию печени: общий билирубин в сыворотке крови и его фракции, протеинограмма, белково-осадочные пробы печени (формоловая, сулемовая); активность внутриклеточных ферментов – аланин и аспаратаминотрансфераз (АЛТ и АСТ) с вычислением коэффициента Ритиса (АЛТ/АСТ, в норме 0,8–1). В сыворотке крови исследовался уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТ). О запасах железа свидетельствовали показатели сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки крови (СЖ, ОЖСС, метод R. Henry et al., 1958); количество сидеробластов (СБ) и сидероцитов (СЦ) в костном мозге; десфераловый тест (метод R. Henry et al., 1958); данные биопсии печени с качественным и количественным определением железа; сывороточный ферритин (СФ). Учитывая взаимосвязь функционального состояния печени с метаболизмом порфиринов, в динамике определялись: предшественники порфиринового обмена – σ -аминолевулиновая кислота и порфириноген (σ -АЛК, ПБГ, метод D. Mauzerall, S. Granick, 1956); величина экскреции с мочой уропорфирина (УП) и копропорфирина (КП) (УП, метод W. Reinkingh и E. Van Kampen, 1964; КП, метод S. Schwarts et al., 1951). Всем больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) и 11 пациентам осуществлена магнитно-резонансная томография (МРТ).

Из анамнеза больных следовало, что инфицирование вирусом гепатита С произошло в различные периоды времени, а причиной тому в 89% случаев была гемотрансфузионная терапия. Заражению в одинаковой степени были подвержены лица обоих полов и различных возрастных групп. Обладая высоким хроногенным потенциалом, HCV инфекция была основной причиной развития ХГС, с переходом в 36 случаях в портальный цирроз печени. Диагноз ХГС подтверждался с помощью клинико-эпидемиологических, лабораторно-инструментальных и морфологических данных, обнаружения в крови антител

к вирусу гепатита С, а также путем качественного определения вирусной РНК, методом ПЦР, что имело существенное значение для оценки контагиозности и мониторинга результатов лечения. Маркер HCV исследовался иммуноферментным анализом (ИФА). У инфицированных больных основными генотипами HCV были 1в (40%) и 3а (20%). С диагностической целью применялась пункционная биопсия печени. В биоптате печени больных обнаружены некрозо-воспалительные и фиброзные изменения, что служило показанием для начала этиотропной терапии. Лечение таких больных включало курсы специфической противовирусной терапии препаратами α -интерфероном и рибавирином.

Статистическая обработка результатов осуществлялась путем определения среднеарифметических величин (M) и ошибок ($\pm m$) методом вариационной статистики по Е.А. Ойвину. При обработке данных использовались программы для электронной таблицы Microsoft Excel для Windows XP, а также пакет статистических программ «Statistica 6».

Результаты исследования и их обсуждение

Нарушения в работе печени при талассемиях и поздней кожной порфирии (ПКП) регистрировались при первичной диагностике заболеваний в 85–97% случаев. Общее состояние 46 пациентов после присоединения к основной патологии

хронического персистирующего гепатита (ХГ) и ХГС оценивалось как средней тяжести, субкомпенсированное, а 36 больных с портальным циррозом печени – тяжелое, декомпенсированное (табл. 1). На течение заболевания оказывали влияние тяжесть анемии и нарушения в обмене железа и порфиринов. Жалобы больных сводились к нарастающей общей слабости, утомляемости, одышке, тяжести в эпигастральной области, выявлялись иктеричности склер и видимых слизистых оболочек. При портальном циррозе печени у 5 больных на коже передней брюшной стенки определялись характерные сосудистые звездочки, а у 19 отмечались диспептические явления с потерей массы тела и желтуха, как результат гемолиза и нарушенной функции гепатоцитов. Гепатомегалия выявлена у 77, а спленомегалия с синдромом гиперспленизма – у 47 больных 1-й и 2-й групп и у 8 пациентов с ПКП. В 26 случаях наблюдались отеки и асцит. У 6 пациентов определялись признаки печеночной энцефалопатии. У 30 больных рентгенологически обнаружено варикозное расширение вен пищевода с кровотечением у 10.

Таблица 1

Распределение ХГ, ХГС и цирроза печени среди больных с наследственной патологией крови

Форма заболевания	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Всего $n = 82$
	без ХГС, $n = 16$	с ХГС, $n = 16$	без ХГС, $n = 15$	с ХГС, $n = 15$	без ХГС, $n = 4$	с ХГС, $n = 16$	
ХГ	11(68,7%)	-	13(86,6%)	-	3 (75%)	-	27
ХГС	-	4 (25%)	-	8(53,3%)	-	7 (43,7%)	19
Цирроз печени	5 (31,2%)	12(75%)	2 (13,3%)	7(46,6%)	1 (25%)	9 (56,2%)	36

У больных с Hbpat.H после спленэктомии и инфицированных ХГС бессимптомное течение заболевания сопровождалось нестабильным повышением активности трансаминаз, высоким уровнем ЩФ и ГГТ, усиленной экскрецией УП и КП с мочой, свидетельствуя о нарушенной работе печени (табл. 2). После операции спленэктомии у 13 больных определялся ХГ и у 2 портальный цирроз печени с изменениями в обмене порфиринов. Чем выше уровень анти-HCV в печени, тем более отчетливыми были признаки воспаления в нем.

У больных без и с ХГС снижение продолжительности жизни эритроцитов ассоциировалось с тяжестью гемолиза (ретикулоциты в 1-й группе – $2,3 \pm 0,2\%$ и $3,1 \pm 0,2\%$, во 2-й – $2,9 \pm 0,2\%$ и $3,3 \pm 0,25\%$, в 3-й – $1,7 \pm 1,1\%$ и $1,9 \pm 0,1\%$, норма 0,5–1,2%),

с развитием анемии, гипоальбуминемии и гипергаммаглобулинемии. Белково-синтезирующая функция печени до лечения была нарушена в большей степени у инфицированных больных, что характеризовалось положительной формоловой пробой (+++), изменением сулемовой пробы и ОЖСС ($p < 0,05$). Содержание общего билирубина, ЩФ, ГГТ, АЛТ и АСТ во всех группах как до, так и после лечения определялось повышенным по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

У всех серопозитивных пациентов в крови отмечалось повышение прямой фракции билирубина. Полученные результаты свидетельствовали об ослабленной защитной функции печени у больных, возможно, связанной с влиянием смешанных генотипов HCV. При ХГ биопсия печени характеризовалась диффузно-воспалительными

и дистрофическими изменениями органа с гистиолимфоцитарной инфильтрацией портальных полей. Определялись гиперплазия Купферовских клеток, умеренный фиброз в сочетании с дистрофическими изменениями печеночных клеток при сохраненной дольчатой структуре органа. При ХГС биопат печени имел красно-коричневую окраску из-за повышенного содержания железа. Гистологически определялись выраженные воспалительные изменения со скоплением лимфоидных клеток в перипортальных зонах. Тяжесть патологии характеризовалась обширными полями слившихся лобулярных некрозов. Выявленные локальные очаги некроза ге-

паточитов у 9 пациентов с гомоз.β-th были связаны с обструкцией сосудов и влиянием гемолиза на печеночные клетки. У 5 больных с гомоз.β-th и у 4 с ПКП определялся переход мелкоочаговых некрозов внутрь печеночных долек, с признаками фиброза, нарушением дольковой структуры печени и пролиферацией Купферовских клеток. Если степень фиброза и повреждение клеток печени при гомоз.β-th и ПКП зависели от уровня железа, то характер повреждения не зависел от причины накопления элемента, как при талассемии, так и при ПКП. Выраженный фиброз определялся у больных с ПКП в перипортальных зонах, в местах преимущественного скопления железа.

Таблица 2

Основные показатели железопорфиринового комплекса у больных с наследственными аномалиями крови без и инфицированных вирусом гепатита С

Тесты и их норма, М±m	Период	гомоз.β-th, n = 32		Hbpat. H, n = 30		ПКП, n =	
		без ХГС	с ХГС	без ХГС	с ХГС	без ХГС	с ХГС
СЖ, мкмоль/л 18,9 ± 0,79	д/л	68±5,1	72±6,5	17,6±0,9	25,3±1,3	49±2,8	56±3,1
	п/л	44±3,2	69±4,8	21,2±1,2	26,8±1,4	33±1,8	48±2,7
ОЖСС мкмоль/л 58,6 ± 1,3	д/л	28±1,8	23±1,5	42±2,1	34±1,9	36±2,1	30±1,8
	п/л	42±2,9	29±2,0	46±2,8	36 ± 2,1	42 ± 2,3	39 ± 2,1
СФ, нг/мл 76 ± 4,9	д/л	648 ± 31	736 ± 48	92 ± 7,5	110 ± 8,8	962 ± 71	1025 ± 99
	п/л	320 ± 19	685 ± 32	86 ± 7,1	94 ± 6,7	876 ± 63	915 ± 82
АЛК, мкмоль/8,8 ммоль креат. 8,62 ± 0,74	д/л	32,3 ± 1,6	37,7 ± 2,1	20,1 ± 1,2	25,4 ± 1,4	6,2 ± 0,7	5,3 ± 0,2
	п/л	25,1 ± 1,4	31,6 ± 1,5	17,4 ± 0,8	21,6 ± 1,2	9,8 ± 1,1	7,1 ± 0,8
ПБГ, мкмоль/8,8 ммоль креат. 2,06 ± 0,34	д/л	2,9 ± 0,2	25,2 ± 1,5	9,3 ± 0,4	12,9 ± 0,8	1,9 ± 0,8	1,5 ± 0,6
	п/л	3,4 ± 0,3	19,8 ± 1,4	4,5 ± 0,3	8,6 ± 0,4	2,6 ± 0,1	1,6 ± 0,6
УП, нмоль/8,8 ммоль креат. 8,9 ± 0,51	д/л	42,5 ± 3,1	59,1 ± 3,4	14,8 ± 1,2	16,4 ± 1,3	51 ± 2,9	104,2 ± 7,6
	п/л	18,8 ± 1,3	36 ± 2,8	10,3 ± 0,9	12,8 ± 0,9	48 ± 2,7	92 ± 4,1
КП, нмоль/8,8 ммоль креат. 69,3 ± 4,6	д/л	531 ± 11,6	612 ± 13,8	176 ± 9,5	510 ± 10,1	299 ± 11	349 ± 9,6
	п/л	398 ± 10,3	583 ± 13,2	132 ± 8,3	427 ± 10,8	205 ± 9,9	318 ± 8,8
Fe печени, норм. <1мг/г сух.в-ва	д/л	8–14	17–26	2–4	3–5	4–8	5–16

Примечание: д/л – до лечения, п/л – после лечения.

В биоптате печени у 36 больных с наследственной патологией крови, осложненной циррозом печени, обнаружены дистрофия, некроз печеночных клеток и развитие соединительной ткани. Последняя сдавливала сосуды, нарушая нормальное кровоснабжение печеночных клеток. Поражались паренхима и строма с дистрофическими изменениями печеночных клеток и последующей узловой регенерацией печеночной

ткани. Элементы железа определялись в гепатоцитах и Купферовских клетках. Среди обследуемых без и с ХГС уровень железа в печени в несколько раз превышал норму ($p < 0,001$). Перегрузку железом в сочетании с ХГС следует отнести к факторам риска развития фиброза и портального цирроза печени.

Анемия у серопозитивных больных с наследственной патологией крови про-

грессировала за счет гемолиза и нарушенной работы печени (табл. 3). Гипохромная микроцитарная анемия была постоянным признаком у больных с талассемиями. Снижение в периферической крови числа лейкоцитов и тромбоцитов указывало на гиперспленизм. При гомоз. β -th и ПКП с ХГС синтез молекул гема определялся нарушенным. Вследствие изменений в синтезе порфиринов и его ферментов, витамина В6, гемолиза и повышенного всасывания железа в кишечнике прогрессировал гемо-

сидероз органов и тканей, с последующим нарушением их функций (кардиомиопатия, сахарный диабет, цирроз печени). Как видно из табл. 2, у пациентов 1-й и 3-й групп запасы железа (СЖ, СФ, содержание железа в печени) достоверно превышали норму и концентрацию этих же веществ у пациентов с Hbpat.H без и с ХГС ($p < 0,001$). Гемосидероз у больных 1-й и 3-й групп подтверждался показаниями десфералового теста ($3,6 \pm 0,3$ и $2,5 \pm 0,2$ мг/сут., при норме – $1,28 \pm 0,06$ мг/сут., $p < 0,05$).

Таблица 3

Основные гематологические и биохимические параметры у больных с наследственными аномалиями крови без и инфицированных вирусом гепатита С

Тесты и их норма, $M \pm m$	Период	гомоз. β -th, $n = 32$		Hbpat.H, $n = 30$		ПКП, $n = 20$	
		без ХГС	с ХГС, $n = 16$	без ХГС	с ХГС, $n = 15$	без ХГС	с ХГС, $n = 16$
RBC, $4,5 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/л$	д/л	$2,20 \pm 0,1$	$1,53 \pm 0,1$	$2,16 \pm 0,2$	$1,92 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$
	п/л	$3,87 \pm 0,25$	$2,98 \pm 0,2$	$3,05 \pm 0,25$	$3,8 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,35$	$3,4 \pm 0,25$
Hb, $134 \pm 10,0$ г/л	д/л	$46 \pm 2,2$	$35 \pm 2,1$	$62 \pm 2,9$	$54 \pm 2,1$	$82 \pm 3,4$	$75 \pm 4,1$
	п/л	$94 \pm 4,1$	$86 \pm 3,4$	$110 \pm 5,3$	$98 \pm 3,7$	$98 \pm 3,6$	$92 \pm 3,3$
MCV, 72–93 фл	д/л	$62 \pm 3,1$	$61,5 \pm 2,3$	$58 \pm 2,9$	$54 \pm 2,4$	$80 \pm 3,3$	$78 \pm 3,2$
Лейкоциты, $6,6 \pm 0,42 \cdot 10^9/л$	д/л	$3,7 \pm 0,25$	$1,8 \pm 0,15$	$2,9 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,1$	$10,2 \pm 1,9$	$5,6 \pm 0,3$
	п/л	$4,2 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,25$	$3,8 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,9$	$6,2 \pm 0,3$
Тромбоциты, $230 \pm 15,0 \cdot 10^9/л$	д/л	$120 \pm 8,6$	$95 \pm 4,7$	$136 \pm 12,4$	$114 \pm 8,9$	$168 \pm 7,4$	211 ± 12
	п/л	$165 \pm 12,4$	$128 \pm 8,9$	$295 \pm 15,5$	$159 \pm 10,2$	$197 \pm 8,1$	257 ± 13
Билируб. общ., $13 \pm 0,9$ мкмоль/л	д/л	$69,4 \pm 3,8$	$78,1 \pm 6,5$	$31 \pm 1,1$	$37 \pm 1,3$	$62 \pm 4,2$	$73 \pm 4,8$
	п/л	$36,2 \pm 1,2$	$59,6 \pm 4,3$	$22 \pm 0,9$	$29 \pm 2,1$	$59 \pm 2,7$	$64 \pm 4,5$
ЩФ, 5–13 ед	д/л	$52 \pm 2,6$	$66 \pm 3,9$	$27 \pm 2,1$	$35 \pm 1,4$	$58 \pm 2,6$	$68 \pm 4,9$
	п/л	$43,1 \pm 2,3$	$47 \pm 1,5$	$23 \pm 0,9$	$32 \pm 1,3$	$40 \pm 2,1$	$57 \pm 2,6$
ГГТ, 25–30 ЕД/мг	д/л	$125 \pm 11,5$	$134 \pm 12,6$	$65 \pm 3,1$	$82 \pm 3,5$	$103 \pm 8,2$	$146 \pm 13,8$
	п/л	$115 \pm 9,6$	$119 \pm 10,2$	$53 \pm 2,5$	$74 \pm 3,9$	$84 \pm 3,6$	$127 \pm 10,9$
ЭПО, 7–29 МЕЛ	д/л	$35 \pm 2,8$	$25 \pm 1,9$	$14 \pm 1,2$	$12 \pm 1,1$	$9 \pm 0,7$	$10 \pm 0,8$
АЛТ, 8–40 МЕ/л	д/л	$72 \pm 4,2$	$89 \pm 4,1$	$56 \pm 2,7$	$87 \pm 3,9$	$79 \pm 4,6$	$134 \pm 12,1$
	п/л	$58 \pm 2,9$	$70 \pm 4,1$	$41 \pm 2,6$	$68 \pm 3,5$	$66 \pm 3,1$	$14 \pm 8,9$
АСТ, 5–30, МЕ/л	д/л	$54 \pm 2,3$	$59 \pm 3,0$	$44 \pm 2,7$	$56 \pm 2,5$	$58 \pm 2,9$	$86 \pm 3,8$
	п/л	$41 \pm 2,1$	$53 \pm 2,1$	$39 \pm 1,8$	$32 \pm 1,6$	$55 \pm 2,4$	$84 \pm 3,6$

Примечание: д/л – до лечения, п/л – после лечения.

По всей вероятности, после инфицирования вирусом гепатита С, из-за прогрессирующих изменений в печени, вплоть до перехода в цирроз у органа ослабевает способность к депонированию излишних количеств железа. Элемент больше нормы накапливался в сыворотке крови и в костном мозге, что подтверждалось высоким уровнем СБ и СЦ. В то же время у 8 пациентов с Hbpat.H, независимо от нали-

чия ХГС, определялся дефицит железа, а у 11 – нормальные величины. Уровень СЖ в среднем составил $25,3 \pm 1,3$ мкмоль/л, СФ – 110 нг/мл. В этой группе больных, несмотря на различные значения СЖ, и независимо от наличия ХГС, запасы железа были не нарушены. Это подтверждалось результатами десфералового теста (без ХГС $1,8 \pm 0,5$ и с ХГС $2,1 \pm 0,15$ мг/сут.) и содержанием железа в печени. Следует

отметить, что у инфицированных больных 1-й и 3-й групп определялись значительными запасы железа в органах депо (см. табл. 2).

У обследованных больных выявлено отрицательное влияние ХГС на синтез предшественников порфиринового обмена. Так, у больных 1-й и 2-й групп синтез σ -АЛК и ПБГ достоверно превышал норму (см. табл. 2). Параллельно повышению активности АЛТ и АСТ, увеличению ЩФ и ГГТ во всех группах при ХГС нарастала экскреция УП и КП с мочой. Вместе с тем у 15 из 36 больных, у которых после ХГС наблюдался портальный цирроз печени, отмечалось снижение активности трансаминаз и, наоборот, высокий уровень ЩФ, ГГТ, повышенная экскреция УП и КП с мочой. Между тем ПКП с ХГС синтез σ -АЛК и ПБГ был понижен. Данный факт объясняется тем, что больные с ПКП гемотрансфузии проводились редко, что позволило нам исключить заражение больных HCV через препараты крови. Следовательно, больные с ПКП сами могут являться носителями вируса гепатита С и при определенных условиях, например при сниженном иммунитете, проявлять себя. Частота выявленных антител к вирусу HCV при ПКП у 16 обследуемых составила 92%. HCV инфекция, возникшая на фоне иммуносупрессии, вызванной дефицитом фермента УШГ-Д, по всей вероятности, может способствовать развитию клинической симптоматики этого дефицита, а именно ПКП.

Заключение. Хронический гепатит С при гомоз. β -th и Hbpat.H, отличается малосимптомным течением, нестабильным повышением активности трансаминаз, сниженным коэффициентом Ритиса при значимых изменениях среди других тестов, характеризующих работу печени, включая метаболизм железа и порфиринов. В крови преобладали 1b генотип возбудителя и высокая вирусная нагрузка. Если при гомоз. β -th и Hbpat.H синтез σ -АЛК и ПБГ повышен, то при ПКП он снижен, что важно учитывать в плане дифференциальной диагностики с другими формами порфирий и наследственными аномалиями крови. Обнаружение у пациентов с наследственными аномалиями крови маркеров HCV инфекции (анти-HCV, РНК

HCV) является показанием для дальнейшего проведения клинико-лабораторного, инструментального обследования больных и последующего диспансерного наблюдения с учетом выявленных нарушений со стороны печени, метаболизма железопорфиринового комплекса и проведения корригирующей терапии.

Список литературы

1. Грачева Л. Поздняя кожная порфирия и инфекция вирусами гепатита В и С // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5, №23. – С. 1–2.
2. Кривошеев Б.Н., Кязимов А.Д. Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена. – Новосибирск, 2005. – С. 36–41.
3. Chuang T.Y., Brashear R., Levis C. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus. A case control study and meta-analysis of the literature // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – №41. – P. 31–32.
4. Bonkovsky H.L., Po- Fitzpatrick M., Pimstone N. et al. Porphyria cutanea tarda: Hepatitis C and HFE gene mutation in North America // Hepatology. – 1998. – №27. – P. 1661.
5. Fargion S., Piperno A., Cappellini M.D. et al. Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association // Hepatology. – 1992. – №16. – P. 1322.
6. Farinati F., Cardin R., De Maria N. et al. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis // Br. J. Hepatology. – 1995. – №22. – P. 449–451.
7. Jaiswal S.P., Chitnis D.S., Jain A.K. et al. Prevalence of hepatitis viruses among multi – transfused homogenous thalassaemia patients // Hepatology. Res. – 2001. – №1. – P. 247–249.
8. Roux M., Grange C., Vital Durand D., Levrat R. Porphyrie cutanee tardive et infectio parles virus de 1^e hepatite B et C // Presse Med. – 1996. – №25. – P. 1589–1591.
9. Sampietro M., Fiorelli G., Fargion S. Iron overload in porphyria cutanea tarda // Hematologica. – 1999. – Vol. 84. – P. 248–253.
10. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // N Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1011–1023.
11. Williams T.N., Wonke B., Donohue S.M.A study of hepatitis B and C prevalence and liver function in multiply transfused thalassaemic and their parents // Indian Pediatr. – 1992. – №29. – P. 1119–1121.
12. Wonke B., Hoffbrand A.V., Brown D. et al. Antibody to hepatitis C virus in multiply transfused patients with thalassaemia major // J. Clin. Pathol. – 1990. – №43. – P. 638.

Рецензенты:

Грицаев С.В., д.м.н., главный научный сотрудник Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург;

Капустин С.И., д.б.н., руководитель лаборатории биохимии Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург.