

УДК 616.36-002.1:616.36-002.2:616.36-008.64

**СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ТЕЧЕНИИ
НСV-ИНФЕКЦИИ С ВНЕПЕЧЁНОЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ****¹Кузнецов П.Л., ¹Борзунов В.М., ¹Вевещиков В.К., ²Бессонова Е.Н., ¹Русляков Д.В.**¹ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздрава России»,
Екатеринбург, e-mail: kupal@mail.ru;²ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, e-mail: ben@okb1.ru

НСV-инфекция рассматривается как системная генерализованная инфекция, которая может вызывать внепечёночные проявления заболевания. Синдром эндогенной интоксикации, как составляющая часть интоксикационного синдрома, в разной степени присутствует у больных с острым и хроническим вирусным гепатитом С с внепечёночными поражениями. В исследовании, дополнительно к классическим, описаны симптомы и синдромы течения НСV-инфекции с внепечёночными проявлениями. Показаны изменения ЭКГ при поражении сердечно-сосудистой системы при вирусном гепатите С. Динамика маркёров синдрома эндогенной интоксикации обследована у 146 пациентов с НСV-инфекцией с криоглобулинемией, гломерулонефритом, поражением нервной и сердечно-сосудистой систем. Полученные результаты отражают большую величину эндогенной интоксикации у пациентов с гломерулонефритом и поражением сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, синдром эндогенной интоксикации, внепечёночные проявления

**THE SYNDROME OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE FLOW OF CHRONIC
HEPATITIS C WITH EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS****¹Kuznetsov P.L., ¹Borzunov V.M., ¹Verevshikov V.K., ²Bessonova E.N., ¹Ruslyakov D.V.**¹Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, e-mail: kupal@mail.ru;²Sverdlovsk regional hospital № 1, Ekaterinburg, e-mail: ben@okb1.ru

HCV-infection is considered as a system of generalized infection, which can cause extra hepatic manifestations. Endogenous intoxication syndrome, as a component of intoxication syndrome, to varying degrees, present in patients with acute and chronic hepatitis C with extra hepatic lesions. In the study, in addition to the classic symptoms and syndromes described current HCV-infection with extra hepatic manifestations. ECG shows changes in lesions of the cardiovascular system in viral hepatitis C. The dynamics of the markers of endogenous intoxication examined in 146 patients with HCV-infection with cryoglobulinemia, glomerulonephritis, damage to the nervous and cardiovascular systems. These results reflect the large amount of endogenous intoxication in patients with glomerulonephritis and failure of the cardiovascular system.

Keywords: hepatitis C, endogenous intoxication syndrome, extra hepatic manifestations

Системные проявления инфекционного процесса наблюдаются при многих острых и хронических заболеваниях печени вирусной, аутоиммунной, токсической и наследственной этиологии. Описан большой спектр внепечёночных поражений при НСV-инфекции. Частота их, по результатам исследований больших групп больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), составляет в странах Европы от 40 до 74%, в Северной Америке – 38%, в России – 47%. Обнаружена репликация НСV в мононуклеарных клетках крови, в клетках костного мозга, в лимфоидной ткани лимфатических узлов и селезенки, яичниках и яичке. Роль НСV, как основного или одного из этиологических факторов, доказана при смешанной криоглобулинемии (СКГ), мезангиокапиллярном гломерулонефрите, узелковом периартериите, В-клеточной неходжкинской лимфоме, иммунной тромбоцитопении, синдроме Шагрена, сахарном диабете II типа, аутоиммунном тиреоидите, поздней кожной порфирии, красном плоском лишае [6].

НСV-индуцированная СКГ характеризуется широким спектром клинико-лабораторных проявлений – это васкулиты, периферическая невропатия, болезнь Рейно. Часто у больных наблюдается сочетание прогрессирующей общей слабости, артрита или артралгий и двухсторонней пальпируемой пурпуры (более 90% случаев), поражающей чаще голени, имеющей рецидивирующее течение [5]. Артралгии встречаются в 33–44,7% случаях и локализуются в пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, бедренных, коленных и голеностопных суставах [7]. Дистальная сенсорная полинейропатия определяется у 5–45% пациентов, а при использовании электромиографического исследования и определения скорости проведения возбуждения по нерву — у 70–80% больных [4]. Поражение симметрично, и возможно как в отсутствии криоглобулинемии, так и с её наличием в 21–41% случаев [7]. Наиболее частым почечным проявлением НСV-инфекции является мембранопролиферативный гломерулонефрит (до 75–80%), как правило,

в сочетании с СКГ, реже мезангиопротрофирующий (до 25%) и ещё реже мембранозный гломерулонефрит без СКГ (до 5,49%). У 50% больных отмечались изолированная протеинурия и микрогематурия, в 25% случаев имел место выраженный нефротический синдром [2]. Поражения кожи в виде некротизирующего васкулита с папулезными или петехиальными высыпаниями, обусловленный отложением криоглобулинов, наиболее четко ассоциирован с HCV-инфекцией. Иногда васкулит может поражать и другие органы: почки, печень, сердце, центральную нервную систему [4]. **Поражение ЖКТ** чаще выражается в абдоминальных (до 20% случаев), связанных с васкулитом сосудов брыжейки [5]. Доказан тропизм HCV к слюнным железам. Среди лиц с HCV-инфекцией синдром Шегрена обнаруживается чаще. Сиалоаденит встречается у 14–57% больных ХГС [6].

Воздействие инфекционного агента и его токсинов на многие органы и системы у больных HCV-инфекцией является одним из факторов, обуславливающих возникновение внепечёночных проявлений [3]. Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) начинает формироваться при ОВГ вследствие цитолиза гепатоцитов и нарастающего снижения дезинтоксикационной и белоксинтезирующей функции печени. Оценка степени СЭИ может проводиться на основе показателей связывающей способности сывороточного альбумина, выполняющего, в том числе, транспортную и дезинтоксикационную функцию [1].

Мало освещены в литературе вопросы влияния степени тяжести ВГС и формы патологического процесса на частоту появления и вариантах внепечёночных поражений. Накопленные данные по срокам возникновения внепечёночных проявлений при HCV-инфекции не имеют чёткой закономерности. Существует проблема малой диагностической настроенности клинициста по выявлению внепечёночных поражений при вирусных гепатитах.

Цель исследования: оценить характер внепечёночных проявлений у больных HCV-инфекцией и определить степень выраженности СЭИ.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 146 человек с HCV-инфекцией. Среди пациентов у 38 диагностирован острый ВГС, у 108 – хронический ВГС. По половому признаку больные распределились соответственно: 101 (64,6%) мужчина и 45 (35,4%) женщины. Средний возраст составил $31,3 \pm 1,5$ лет. Критериями включения являлись:

1. Серологическое подтверждение HCV-инфекции методом ИФА.

2. Обнаружение RNA HCV в сыворотке крови методом ПЦР.

3. Выявление внепечёночных поражений: поражение суставов, появление различных вариантов экзантемы, наличие узелкового периартериита, клинико-инструментальные данные поражения сердечно-сосудистой системы, клинико-лабораторные признаки нефритического или нефротического синдромов начиная с преджелтушного периода при ОВГС и после подтверждения диагноза ХВГС.

Жалобы отслеживали в динамике: при поступлении и в течение первых суток госпитализации (1–4 сутки болезни), в период разгара желтухи (8–15 сутки болезни) и в период реконвалесценции перед выпиской из стационара (20–31 сутки болезни). Пациентам с поражением сердечно-сосудистой системы трёхкратно проведён ЭКГ мониторинг и рентгенологическое исследование однократно.

Проведено исследование характера изменений свойств связывающих центров сывороточного альбумина, где использован флуоресцентный метод определения ОКА, ЭКА, РСА и ИТ. Показатели измеряли на приборе «АКЛ-01» (Россия) с помощью наборов реактивов «Зонд-Альбумин» (производство НИМВЦ «Зонд», Москва). Динамика маркёров СЭИ оценивалась при поступлении (1–4 сут), в период разгара клинической картины (8–15 сут) и перед выпиской из стационара в период реконвалесценции (20–31 сут). Для оценки достоверности различий определены показатели связывающих центров альбумина у 40 практически здоровых человек: ЭКА составила $36,8 \pm 1,8$ г/л, ОКА – $41,7 \pm 1,9$ г/л, ЭКА/ОКА – $88,2 \pm 3,1\%$ и ИТ – $0,17 \pm 0,05$ [1].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6,0». Количественные показатели сравнивали с помощью метода Манна-Уитни, а качественные – с помощью критерия χ^2 по Пирсону. Равенство выборочных средних проверяли по t-критерию Стьюдента. Критерием статистической значимости было значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты переносили желтушную форму вирусного гепатита С. Лёгкая степень тяжести наблюдалась у 84 чел. (57,5%), средняя степень тяжести – у 62 чел. (42,5%), тяжёлой степени тяжести не наблюдалось. При хронической HCV-инфекции клинические проявления внепечёночных поражений впервые регистрировались в период обострения заболевания. Длительность ХВГС составила в среднем $4,4 \pm 1,0$ лет (с момента установления диагноза, а не предполагаемого инфицирования). На момент выявления внепечёночных проявлений никто из пациентов не проходил лечение противовирусными препаратами.

HCV-индуцированная криоглобулинемия, подтверждённая у 10 больных ОВГС и 43 больных ХВГС, характеризовалась широким спектром проявлений. Васкулиты наблюдались у 6 чел. (60%) острой и 26 чел. (60,5%) хронической HCV-инфекцией, бо-

лезнь Рейно – у 2 (20%) и 12 (27,9%) чел., двухсторонняя пальпируемая пурпура – у 4 (40%) и 10 (23,3%) чел. соответственно. Дебютировали артралгии в преджелтушный период у 8 (80%) и 18 (41,9%) чел. Артралгия крупных суставов (газобедренных, коленных, плечевых, локтевых и их сочетания) отмечалась у 7 (70%) и 17 (39,6%) чел., мелких суставов (запястно-пястные, предплюсне-плюсневые, пальцев) у 5 (50%) и 35 (81,4%) чел., сочетание артралгии крупных и мелких суставов – 3 (30%) и 13 (30,2%) чел. соответственно. Субъективно пациенты описывали артралгии как слабые (40 и 55,8%), средней интенсивности (50 и 41,9%) и выраженные (10 и 2,3%). Преобладал постоянный характер артралгий (70 и 63%) над периодическим (30 и 30,2%). Продолжительность артралгий составила $16,5 \pm 1,6$ сут у больных с ОВГС и $20,4 \pm 2,2$ сут при ХВГС.

Поражение почек, выявленное у 8 пациентов с ОВГС и 16 чел. с ХВГС, сопровождалось отеками у 7 (87,5%) и 11 (68,8%) чел., микроскопическая гематурия выявлялась у 8 (100%) и 9 (56,3%) чел., протеинурия – у 8 (100%) и 14 (87,5%) чел. повышение уровня креатинина – у 4 (50%) и 6 (37,5%) чел., соответственно.

Поражение нервной системы подтверждалось выявлением у больных ОВГС и ХВГС: периферической полинейропатии у 10 и 35 чел., соответственно. Пациенты предъявляли жалобы на субъективные ощущения пощипывания или покалывания – 8 (80%) и 32 (91,4%) чел., парестезии выявлялись у 6 (60%) и 21 (60%) чел., соответственно.

При обследовании у 10 пациентов с ОВГС и 14 больных ХВГС выявлялись как субъективные, так и объективные симптомы поражения сердечно-сосудистой системы. Среди жалоб при поступлении преобладали общая слабость и утомляемость, необъяснимые степенью интоксикации (70 и 50%), боли в области сердца (70 и 42,9%), перебои в работе сердца (60 и 50%), глухость сердечных тонов при аускультации (80 и 78,6%). Реже встречались брадикардия (20 и 21,4%), экстрасистолия (20 и 21,4%), тахикардия (20 и 14,3%), одышка (10 и 14,3%), расширение границ сердца (10 и 7,1%). В период разгара желтухи прослеживалась тенденция по увеличению частоты встречаемости данных жалоб: общая слабость и утомляемость (80 и 64,3%), боли в области сердца (70 и 50%), перебои в работе сердца (60 и 50%), глухость сердечных тонов (80 и 78,6%), брадикардия (30 и 28,6%), экстрасистолия (10 и 14,3%), та-

хикардия (20 и 14,3%), одышка (10 и 7,1%), расширение границ сердца (10 и 7,1%). В период реконвалесценции – единичные жалобы: общая слабость и утомляемость (10 и 14,3%), боли в области сердца (10 и 0%), перебои в работе сердца (20 и 7,1%), глухость сердечных тонов (10 и 7,1%) соответственно.

По частоте выявления в динамике заболевания ЭКГ признаки регистрировались – при поступлении экстрасистолии зафиксированы у 20%, в разгар – у 30%, в реконвалесценцию – у 10% больных ОВГС против 21,4; 35,7 и 14,3% у пациентов с ХВГС. Большой R (20; 20; 10% против 21,4; 28,6; 7,1%), удлинение P-Q (выше 0,2”) (30; 40; 10% против 28,6; 35,7; 14,3%), расширение QRS (0,1’ и более) (30; 30; 20% против 28,6; 28,6; 21,4%), ST выше изолинии (более 2 мм) (10; 10; 0% против 14,3; 14,3; 7,1%), ST ниже изолинии (более 2 мм) (10; 10; 10% против 0; 7,1; 0%), сглаженность или инверсия T (20; 30; 10% против 21,4; 21,4; 7,1%), блокада ножек пучка Гиса (разной степени) (10; 10; 10% против 7,1; 0; 0%) соответственно.

Отмечены общие тенденции, показывающие, что резерв связывания альбумина в группе больных ОВГС при поступлении и в развитии заболевания имеет низкие темпы прироста по сравнению с группой больных ХВГС. Индекс токсичности имеет общую тенденцию к плавному снижению во всех группах больных. Однако ни РСА, ни ИТ не возвращаются к нормальным значениям на момент выписки пациентов из стационара (таблица). Тем самым нами подтверждается мнение [3] о продолжительном восстановлении дезинтоксикационной системы организма и длительном периоде реконвалесценции при HCV-инфекции.

Среди пациентов, страдающих криоглобулинемией, выявлена тенденция как по медленному нарастанию РСА, так и по медленному снижению ИТ в группе ОВГС, по сравнению с подобной группой с хронической HCV-инфекцией в течение заболевания. Причём у пациентов с выявленной криоглобулинемией при ОВГС показатели эндогенной интоксикации при поступлении и в разгар заболевания были достоверно сопоставимы ($p < 0,05$) и не претерпевали изменений. В группах пациентов с гломерулонефритом и поражением нервной системы при ОВГС выявлена отрицательная динамика показателей СЭИ с момента поступления до разгара заболевания. Объясняя полученные показатели, можно говорить о максимальной нагрузке на системы детоксикации в данном периоде острого заболевания. Следует отметить, что макси-

мальные изменения альбуминовых тестов выявлены в разгар заболевания у пациентов с ОВГС с гломерулонефритом. При сравнении групп больных с различными поражениями при HCV-инфекции обращают внимание пациенты с поражением нервной системы как при остром, так и при хроническом течении заболевания, показавшие на момент выписки самые приближенные к группе доноров показатели РСА и ИТ. Следовательно, в данной группе пациентов дезинтоксикационные системы организма

испытывают меньшую функциональную нагрузку. Показатели маркёров СЭИ в группе больных ХВГС с поражением ССС достоверно ($p < 0,05$) отличается от других более высоким РСА и более низким ИТ. К 20–31 суткам болезни в этой группе показатели были достоверно ($p < 0,05$) лучше среди всех пациентов. В группе наблюдали улучшение показателей СЭИ в динамике заболевания, хотя к 20–31 суткам болезни у пациентов с ХВГС показатели были достоверно ($p < 0,05$) лучше.

Динамика маркёров СЭИ у больных HCV-инфекцией с внепечёночными проявлениями

Показатели СЭИ	ОВГС			ХВГС		
	при поступлении	в разгар заболевания	при выписке	при поступлении	в разгар заболевания	при выписке
<i>Пациенты с криоглобулинемией (n = 10)</i>				<i>(n = 43)</i>		
РСА (%)	67,6 ± 3,3	67,9 ± 2,1	78,7 ± 3,4	66,1 ± 4,1	71,2 ± 2,7	77,0 ± 3,3
ИТ (усл. ед.)	0,48 ± 0,04	0,47 ± 0,01	0,27 ± 0,02	0,51 ± 0,04	0,41 ± 0,01	0,30 ± 0,04
<i>Пациенты с гломерулонефритом (n = 8)</i>				<i>(n = 16)</i>		
РСА (%)	65,0 ± 3,5	64,2 ± 2,6	79,1 ± 3,6	67,8 ± 3,1	68,6 ± 2,9	80,7 ± 3,0
ИТ (усл. ед.)	0,54 ± 0,03	0,56 ± 0,04	0,26 ± 0,03	0,48 ± 0,05	0,46 ± 0,04	0,24 ± 0,04
<i>Пациенты с поражением нервной системы (n = 10)</i>				<i>(n = 35)</i>		
РСА (%)	67,9 ± 2,7	67,8 ± 3,9	80,0 ± 4,0	68,0 ± 2,0	70,9 ± 2,9	82,8 ± 3,6
ИТ (усл. ед.)	0,47 ± 0,02	0,48 ± 0,02	0,25 ± 0,01	0,47 ± 0,05	0,41 ± 0,02	0,21 ± 0,04
<i>Пациенты с поражением ССС (n = 10)</i>				<i>(n = 14)</i>		
РСА (%)	65,9 ± 3,4	66,4 ± 3,8	77,6 ± 4,6	68,7 ± 3,0	74,4 ± 2,2	82,2 ± 3,7
ИТ (усл. ед.)	0,52 ± 0,03	0,51 ± 0,02	0,29 ± 0,04	0,46 ± 0,03	0,34 ± 0,04	0,22 ± 0,04
<i>ВСЕГО (n = 38)</i>				<i>(n = 108)</i>		
РСА (%)	66,4 ± 3,8	65,6 ± 3,6	79,3 ± 3,3	67,9 ± 3,0	71,1 ± 3,9	81,7 ± 4,1
ИТ (усл. ед.)	0,51 ± 0,04	0,52 ± 0,03	0,26 ± 0,05	0,47 ± 0,04	0,41 ± 0,03	0,22 ± 0,02

При различных внепечёночных поражениях при HCV-инфекции имеются различия по глубине и степени выраженности. На наш взгляд, динамика маркёров эндогенной интоксикации при ОВГС отражает объём поражения при первичной атаке HCV, в отличие от течения хронического процесса, где компенсаторные механизмы детоксикационной функции организма реализуются в большей степени.

Выводы

1. Среди внепечёночных проявлений HCV-инфекции регистрируются криоглобулинемия, гломерулонефрит, поражение нервной системы, сердечно-сосудистой системы с формированием дополнительных жалоб к классическим проявлениям заболевания и электрокардиографических изменений.

2. Динамическое наблюдение за маркёрами СЭИ выявляет выраженные изменения в виде снижения РСА и нарастания ИТ у пациентов с внепечёночными поражениями при HCV-инфекции с максимальными изменениями у больных

с гломерулонефритом, поражением ССС и криоглобулинемией в начале желтушного периода, с последующим снижением в период реконвалесценции.

3. У пациентов с поражением нервной системы при HCV-инфекции в динамике заболевания выявлены более высокие значения РСА и более низкие показатели ИТ, что подтверждается при выписке самыми приближенными к группе доноров показателями.

4. Несмотря на обратное развитие клинической симптоматики и положительную динамику, показатели СЭИ больных HCV-инфекцией к 20–31 суткам не возвращаются к нормальным показателям здорового человека.

Список литературы

1. Андреева О.Л., Шелягина Е.Д., Пирумян А.Г. Показатели, характеризующие связывающие центры сывороточного альбумина у здоровых доноров. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. – М.: ГЭОТАР, 1998. – Книга 2. – С. 264–267.
2. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хрониче-

ской инфекцией вируса гепатита С // *Терапевтический архив*. – 2000. – № 6. – С. 5–9.

3. Павелкина В.Ф. Клинико-патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и её коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2010. – 22 с.

4. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. – М.: Русский врач, 2001. – 96 с.

5. Cacoub P., Costedoat-Chalumeau N., Lidove O., Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis // *Current opinion in rheumatology*. – 2002. – Vol. 14. – № 1. – P. 29–35.

6. Mayo M.J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection // *Am. J. Sci.*. – 2002. – № 325 (3). – P. 135–148.

7. Santoro L., Manganelli F., Briani C. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77. – № 5. – P. 626–629.

References

1. Andreeva O.L., Shelyagina E.D., Pirumyan A.G. Poczateli kharakterizuyuschie svyazyvayuschie centry syvorotchnogo albumina u zdorovykh donorov. Albumin syvorotki krovi v klinicheskoy medicine. M.: GJEOTAR, 1998. Kniga 2. pp. 264–267.

2. Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Malyschko E.YU. Krioglobulinemicheskiy nefrit, assotsirovanny s khronicheskoy infektsiey virusa gepatita C // *Терапевтический архив*. 2000. no 6. pp. 5–9.

3. Pavelkina V.F. Kliniko-patogeneticheskie aspekty jendogennoy intoksikatsii i ee korrektsiya pri zabolevaniyakh virusnoy i bakterialnoy jetiologii: Avtoref. dis. d-ra. med. nauk. Moskva, 2010. pp. 22.

4. Semenkova E.N. Sistemnye nekrotiziruyuschie vaskulity. M.: Russkiy vrach, 2011. pp. 96.

5. Cacoub P., Costedoat-Chalumeau N., Lidove O., Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis // *Current opinion in rheumatology*. 2002. Vol. 14. no 1. pp. 29–35.

6. Mayo M.J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection // *Am. J. Sci.* 2002. no 325 (3). pp. 135–148.

7. Santoro L., Manganelli F., Briani C. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006. Vol. 77. no 5. pp. 626–629.

Рецензенты:

Глинских Н.П., д.м.н., профессор, директор ФГУН «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург;

Ольховиков А.И., д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 07.12.2012.