

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА (ТТ, ЭПШТЕЙН-БАРР) И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)

*О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова, О.А. Антелава, С.К. Соловьев, Е.Г. Сажина
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Дифференциальная диагностика ревматических заболеваний (РЗ) аутоиммунного генеза и хронических вирусных заболеваний, особенно вызванных вирусами гепатита В, С, *Herpesviridae*, представляет большие трудности в связи с тем, что они имеют много общих клинических проявлений: лихорадочный, суставно — мышечный, полинейропатический синдромы и др.

Изменение печени при РЗ может быть обусловлено как сопутствующей вирусной патологией, так и ятрогенным поражением, что всегда требует уточнения.

Несмотря на использование всех современных методов индикации известных на сегодняшний день вирусов гепатита, доля криптогенного гепатита остается достаточно большой, достигая 10-25% [1-4]. Напомним, что криптогенный гепатит — одновременное сочетание двух и более вирусов гепатита, а также их комбинация с *Herpesviridae*. Частным случаем инфекционного процесса являются заболевания, вызываемые герпес-вирусами, которые контролируются иммунной системой и остаются серьезной проблемой для практической медицины.

Вирусы герпеса играют решающую роль в этиопатогенезе целого ряда самых разнообразных патологических процессов и в формировании диффузных поражений печени, легких, кожи, слизистых оболочек, центральной нервной системы и др. [5,6].

В связи с отсутствием однозначного решения вопроса о самостоятельной роли вирусов семейства *Herpesviridae* в развитии острой и хронической патологии печени, представляют интерес особенности клинического течения гепатита у больных ревматологического профиля, длительно принимающих иммунодепрессанты и большие дозы глюкокортикоидов (ГК) [1-3,7]. Вирусная (гепатит и/или *Herpesviridae*) инфекция может имитировать клиническую картину РЗ, вызывая развитие суставного, кожного, сосудистого и других синдромов [8,9], что требует проведения дифференциальной диагностики, особенно на ранних стадиях РЗ.

Приводимый ниже пример подтверждает важ-

ность своевременного обследования на маркеры всех типов гепатитов, а также герпес-вирусную инфекцию пациентов ревматологического профиля.

Больная В., 21 год, поступила в ГУ НИИР 23.XI.2006г. для уточнения диагноза системной красной волчанки (СКВ). Считает себя больной с мая 2006г., когда стала отмечать периодически возникающие миалгии нижних конечностей. В июне-июле — длительная инсоляция с последующим появлением и постепенным нарастанием фебрилитета, тошноты, желтушности кожи и склер, потемнения цвета мочи. Была госпитализирована в инфекционную больницу, где инфекционный характер заболевания был исключен. В августе обследована в гематологическом отделении ГКБ, где были выявлены анемия (66г/л), лейкоцитоз ($16,0 \times 10^9$ /л), умеренная тромбоцитопения, гипербилирубинемия, повышение АЛТ, АСТ, ЛДГ, γ -ГТП. В миелограмме — бластов нет, в костном мозге все ростки кроветворения, резко усилена пролиферация элементов эритропоэза — 470/100 эритробластов; антитела к нативной и денатурированной ДНК — не обнаружены. По данным УЗИ — умеренно выраженная гепатоспленомегалия, на ЭДГС — признаки хронического гастрита. Диагностирована аутоиммунная гемолитическая анемия, по поводу которой проведена парентеральная терапия преднизолоном в дозе 60мг/сут с последующим пероральным приемом препарата в дозе 15мг/сут на фоне гастропротективной и симптоматической (мильгамма) терапии — с удовлетворительным эффектом: нормализовались уровень гемоглобина (133г/л) и температура тела; улучшилось общее состояние. Однако уровни билирубина, АЛТ и ЛДГ сохранялись повышенными. После выписки пациентка самостоятельно прекратила прием преднизолона, что привело к развитию общей слабости, снижению массы тела и аппетита, повышению температуры тела до фебрильных цифр, появлению боли в эпигастральной области, желтушности кожных покровов, потемнению цвета мочи, миалгий нижних конечностей, головокружения и неуверенности при ходьбе, головной боли в височной области. Этот период сопровождался частыми респираторными заболеваниями. С выше-перечисленными жалобами в сентябре 2006г. вновь госпитализирована в гематологическое отделение ГКБ с диагнозом: гемолитическая анемия, рецидивирующего тече-

ния; гемолитический криз; кандидозный стоматит; хронический гастроудоденит. При поступлении состояние больной средней тяжести; температура тела 37,5°C; кожные покровы субэритематозные; желтушность склер, конъюнктив и уздечки языка. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без патологии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, короткий систолический шум над областью верхушки, ритм сердечных сокращений правильный. Живот болезнен в эпигастральной области, перкуторно-незначительное количество свободной жидкости в отложившихся местах брюшной полости, умеренная гепатоспленомегалия, пастозность стоп и нижней трети голени. Выявлена анемия (60 г/л), лейкоцитоз ($38,0 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом влево (п/я 14,5%), лимфопения (9%), тромбоцитоз ($340,7 \times 10^9/\text{л}$), миелоц. 1,0%, метамиелоц. 0,5%; СОЭ 71 мм/час, общий белок-72,1 г/л, незначительное повышение печеночных ферментов (АЛТ-41 ммоль/л, АСТ-52 ммоль/л; билирубинемия-общ. 240,1 мкмоль/л, прямой 131,7 мкмоль/л и связ. 108,4 мкмоль/л; щелочная фосфатаза-102 Ед/л (норма до 78 Ед/л), гамма ГТП-145 Ед/л (норма до 32 Ед/л). Маркеры гепатита HBS AG, anti-HCV и RW, СПИД-не обнаружены. При иммунологическом обследовании обращали на себя внимание высокие титры анти-ds-ДНК (2750 ед), АНФ-Нер2 (1/160 sp), наличие криоглобулинов, РФ (1/160), С3/С4-70/16 ИД, ЦИК (317 ед. ОП), иммуноглобулинов (IgG-20,0 мг/мл, IgA-3,24 мг/мл, IgM >2 мг/мл); при отрицательных АНФ и пробы Кумбса. СРБ 0,2 мг%, антимитохондриальные антитела, антитела к гладкой мускулатуре и к антигенам печеночной ткани (микросомы печени/почки)-отсутствовали. В общем анализе мочи-протеинурия (0,2 г/л), глюкоза-полож., уробилиноген 34 мкм/л, мочевого осадок в норме. По данным ЭКГ: изменения миокарда преимущественно нижней и боковой стенок левого желудочка. Рентгенологическое обследование не выявило костно-деструктивных изменений в периферических суставах и позвоночнике. По данным УЗИ органов брюшной полости и малого таза обнаружено гепатомегалия (правая доля 172 мм) с повышением эхогенности печени, расширение портальной вены до 15 мм, спленомегалия (125 x 46 мм); свободная жидкость в брюшной полости. Учитывая течение заболевания, парентерально вводился преднизолон в дозе 120 мг/сут с постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 20 дней и присоединением преднизолона 90 мг/сут per os с последующим уменьшением дозы до 60 мг/сут в течение 20 дней, на фоне симптоматической терапии: трансфузии отмытых эритроцитов № 2, инфузии альбумина 10% № 8, глюкозы 5% с инсулином № 10 и фосфоглив 5 мл № 8; мочегонных препаратов и гастропротекторов. Однако проводимая терапия оказалась неэффективной: сохранялась высокая активность заболевания, развилась гормональная спондилопа-

тия, прогрессировали отеки нижних конечностей с мацерацией кожи и лимфореями, присоединилась кандидозная инфекция; сохранялись-повышенный уровень печеночных ферментов (АЛТ-66 ммоль/л, АСТ-51 ммоль/л, γ -ГТП-145 Ед/л) с тромбоцитопенией ($96 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитозом ($13,7 \times 10^9/\text{л}$).

Анализ клинико-лабораторных показателей позволил наметить ряд дифференциально-диагностических направлений: аутоиммунная гемолитическая анемия с тромбоцитопенией в рамках СКВ с ДВС-синдромом; аутоиммунная гемолитическая анемия с развитием гемолитико-уремического синдрома; инфекция с развитием вторичного иммунодефицита.

При поступлении в ГУ Институт ревматологии РАМН больная предъявляла жалобы на выраженные отеки нижних конечностей, изменение цвета мочи и кала. При осмотре обращали на себя внимание признаки медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга, выраженный отек нижних конечностей с мацерацией кожных покровов (фото 1, 2 см. на цв. вклейке), артрит правого коленного сустава, гепатомегалия +1 см, по другим системам-без патологии. У больной был светлый неоформленный стул до 5 раз в сутки. В анализах крови: выраженный лейкоцитоз ($20,5 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (п/я-10%, с/я-81%), небольшая тромбоцитопения ($150 \times 10^9/\text{л}$), гипергликемия (10 ммоль/л), умеренное повышение печеночных проб (АСТ-40,8 ммоль/л, АЛТ-79,8 ммоль/л и γ -ГТП-187,5 Ед/л). Иммунологическая картина мало отличалась от первоначальной. Проба Кумбса-отрицательная, по коагулограмме-гипокоагуляция, волчаночный антикоагулянт не обнаружен. Инструментальные методы подтвердили гепатомегалию (+7 мм) с диффузным неоднородным изменением паренхимы печени; адгезивный перикардит. На ЭКГ-синусовая тахикардия 107 уд./мин с изменениями миокарда левого желудочка и перегрузкой правого предсердия. На рентгенограмме органов грудной клетки-адгезивный серозит.

Учитывая преобладание признаков поражения печени: гепатомегалию до +7 мм с повышением уровней печеночных ферментов, гипербилирубинемия, гипокоагуляцию, изменения цвета мочи и кала, желтушность склер и «печеночные» ладони (в анамнезе), был предположен диагноз криптогенного гепатита. Начато снижение дозы метипреда с 60 мг/сут по 5 мг в 7 дней до 40 мг/сут. В результате дополнительного обследования была обнаружена ДНК вируса гепатита ТТ, а из семейства Herpesviridae-ЕВС-VCA (IgG), что позволило подтвердить диагноз криптогенного гепатита смешанной этиологии (гепатит ТТ, ЕВС), хронического течения, активность 2. Больная переведена под наблюдение гепатологов.

Настоящее наблюдение свидетельствует о необходимости проведения дифференциальной диа-

гностики со всеми вирусными гепатитами и герпес-вирусной инфекцией у больных с нехарактерными для ревматических заболеваний поражениями печени, кожных покровов, суставов, сопровождающимися лихорадочным синдромом, особенно при выявлении резистентности к ГК.

Обсуждение

Вирусные гепатиты составляют большую группу инфекционных заболеваний человека, характеризующихся симптомами общей интоксикации и преимущественным поражением печени. Они имеют сходную клиническую картину, но различаются этиологией, эпидемиологией, патогенезом и исходами.

Различают гепатиты инфекционные, токсические, лекарственные и др. Возможные возбудители инфекционного гепатита — вирусы гепатита, а также цитомегаловирус, вирусы инфекционного мононуклеоза (Эпштейна-Барр), желтой лихорадки, краснухи, кори, простого герпеса, Коксаки, эховирусы, лептоспиры, микоплазмы, риккетсии. Токсические гепатиты вызываются алкоголем и некоторыми другими химическими веществами (например, четырех-хлористым углеродом), токсинами бледной поганки, сморчков (мускарин, афалотоксин и др.). Лекарственный гепатит вызывают изониазид, метилдофа, ингибиторы МАО, индометацин и другие медикаментозные средства.

К возбудителям вирусных гепатитов относят вирусы различных таксономических групп; всех их отличает способность преимущественно вызывать специфические поражения клеток печени. В настоящее время выделяют восемь типов возбудителей вирусного гепатита, которые с учетом эпидемиологических особенностей можно условно отнести к двум категориям. Эти вирусные гепатиты с парентеральным (кровяно — контактным) механизмом передачи (гепатиты В, С, D, G и TTV) и гепатиты с энтеральным (фекально — оральным) механизмом передачи (гепатиты А, Е, и, предположительно, F), которые передаются пищевым, водным и контактным путями.

Сравнительно недавно открытые вирус гепатита G (HGV), по-другому называемый вирус GB типа С, и вирус ТТ (TTV), которые первоначально связывали с развитием патологии печени, до сих пор не заняли определенного положения среди вирусов гепатита. Их способность специфически поражать гепатоциты подвергается сомнению, так как в литературе описаны только отдельные случаи вызванного ими гепатита, в то время как частота бессимптомного носительства этих вирусов в популяции очень высока [1-3]. Хронический процесс в печени может развиваться после любого известного клинического варианта острых вирусных гепатитов, однако ведущее значение в формировании хронической инфекции принадлежит безжелтушным, бессимптомным,

инапаратным формам. Представители герпес-вирусов играют определенную манифестную роль в формировании клинических проявлений у больных гепатитом, способствуя активации склеротических процессов в печеночной ткани [3-5,7].

В то же время остается не ясной роль вирусов семейства *Herpesviridae*, обладающих весомым гепатотропным потенциалом, в механизмах формирования диффузных поражений печени, в том числе и вызываемых HBV и HCV [7,8]. С одной стороны, известна широкая распространенность герпес-вирусов в человеческой популяции, их высокая выявляемость в сыворотке крови у больных парентеральными гепатитами [6,7], с другой стороны, доказана возможность этих вирусов вызывать иммунодефицитные состояния благодаря способности длительно персистировать в организме человека. Описаны острые формы вирусных гепатитов, вызванных вирусами герпеса [1]. Имеются единичные клинические наблюдения, которые пытаются доказать возможность формирования хронического гепатита (ХВГ), вызванного вирусом ЕВС [6]. Однако в эксперименте на кроликах модель острого вирусного гепатита, вызванного вирусом простого герпеса (ВПГ), получить не удалось [А.Б Терешко и соавт., 1999]. Экспериментальная модель ХВГ, обусловленного ВПГ, представлена только в работе этих авторов.

Патогенетические механизмы острого гепатита связывают либо с непосредственным действием повреждающего фактора на печеночную паренхиму, либо с иммунологическими нарушениями, возникающими в ответ на первичное поражение печени, с последующим цитолизом как пораженных, так и интактных гепатоцитов. В некоторых случаях дополнительное значение имеют нарушение микроциркуляции в печени и внутрипеченочный холестаз [1,7].

Механизмы взаимного подавления репликации вирусов при сочетанных формах вирусных гепатитов (HCV+HAV, HCV+ *Herpesviridae*, TTV + *Herpesviridae* и тд.) остаются по большей части неизученными. K.N Tsiquaye с соавт. впервые в 1983г. выдвинули гипотезу о том, что острый процесс, вызванный одним из вирусов гепатита, приводит к образованию медиаторов, которые, в свою очередь, вызывают как неспецифическое подавление репликации под действием индуцированных цитокинов, так и специфическое ингибирование транскрипции и упаковки вирусного генома белками конкурирующего вируса. Эта гипотеза была подтверждена в нескольких более поздних исследованиях. Так, было показано, что при острой HBV-инфекции у больных хроническим гепатитом С происходит возрастание уровня гамма-интерферона в сыворотке крови, что сопровождается подавлением репликации HCV. Авторы предположили, что повышенная продукция гамма-интерферона может не только

ингибировать экспрессию генов HCV, но также стимулировать существующие HCV-специфические защитные механизмы посредством активирова-

Таблица 1.
СИМПТОМЫ И ПОРАЖЕНИЯ, НАБЛЮДАЕМЫЕ ПРИ СКВ, ВЭБ И ТТВ

СКВ	ВЭБ	ТТВ
Температура 37-40°C, длительно	Температура 38-40°C, 5-30 дней	Температура 37-38°, длительно
«Люпoidный» гепатит, гепато-спленомегалия, повышение трансаминаз	Гепатит, гепато-спленомегалия, повышение трансаминаз	Гепатит, гепато-спленомегалия, повышение трансаминаз
Лимфаденопатия	Увеличение лимфоузлов шейной группы	Лимфаденопатия
Миалгии, миозит	Миалгии	Миалгии
Дисфагия и дилатация пищевода, ослабление перистальтики, язвы слизистых оболочек органов пищеварения	Поражение ЖКТ, язвы слизистых оболочек органов пищеварения	Боль в правом подреберье, изменения обоняния или вкуса, тошнота и рвота
Фотосенсибилизация	Фарингит, тонзиллит, ретинит	Понос (могут быть обесцвеченный кал и темная моча)
Плеврит, пневмонит	Увеличение бронхолегочных узлов, атипичная пневмония, пневмонит	Появление жидкости в плевральной полости
Перикардит, эндокардит, миокардит	Миокардит	Миокардит, перикардит
Психозы, судороги, краниальная и периферическая невропатия, головные боли и т.д.	Острый психоз, мозжечковый синдром, полирадикулоневрит, минименингоэнцефалит и т.д.	Светобоязнь, слезотечение, головокружение, энцефалит и полиневрит и т.д.
«Бабочка», полициклические высыпания, хейлит, энантема, сетчатое ливедо, капилляриты, алопеция	Кожные высыпания (эритемная сыпь и т.д.), капилляриты	Иногда макулопапулезная сыпь и желтушность кожных покровов, «печеночные» ладони
Слабость, вялость	Слабость, вялость	Слабость, вялость
Артралгии	Артралгии, артрит	Артралгии
Мочевой синдром, признаки нефрита	Мочевой синдром	Поражение почек редко
Анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, АНФ, а-ДНК, АНФ-Нер2	Лимфоцитоз, лейкопения, тромбоцитоз, АНФ, а-ДНК (в умеренных титрах)	Лейкопения (менее 5*10 ⁹ /л у 10% больных), анемия, тромбоцитопения, повышение титров Ig, РФ, а-ДНК (в низких титрах)

Таблица 2
АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Показатели	Гепатит	Холестаз	Смешанные нарушения
Щелочная фосфатаза	Норма	Значительное повышение	Повышение
Гамма-глутамилтрансфераза	Норма	Значительное повышение	Повышение
АЛТ	Значительное увеличение	Норма	Повышение

ния гуморального и клеточного иммунного ответа [5,7]. Так, у больного хроническим гепатитом В при развитии острой HAV-инфекции наблюдался резкий всплеск концентрации гамма-интерферона в сыворотке крови непосредственно перед подъемом активности трансаминаз, после чего последовало снижение уровня ДНК HBV до неопределяемого уровня. При этом HBV-специфический Т-клеточный иммунный ответ оставался без изменений [4]. Однако в исследовании Gruener с соавт.(2002) не было обнаружено отличий в уровнях HCV-специфического иммунного ответа между хроническим гепатитом С и острой HBV-суперинфекцией, что свидетельствует в пользу неспецифического механизма элиминации HCV. Приведенный нами клинический случай убедительно демонстрирует сложность диагноза криптогенного гепатита, в связи с «замаскированностью» клинических форм этого заболевания.

Спектр клинических проявлений герпетической инфекции характеризуется значительным многообразием: поражение кожи, полости рта, глаз, центральной нервной системы, герпетические ОРЗ, генитальный герпес, герпес новорожденных, а также висцеральные формы (пневмония, гепатит и др.), которые возникают на фоне иммунодефицитного состояния.

Если сравнить симптомы инфекции, вызванной ЕВС – наиболее опасным из семейства Herpesviridae, и гепатита ТТВ, то неожиданно можно заметить значительное сходство их клинической симптоматики и СКВ (табл. 1). На это обстоятельство особенно хотелось бы обратить внимание, поскольку, не находя специфических маркеров вирусной инфекции, нельзя не учитывать их возможную роль в качестве коморбидной инфекции при СКВ и других РЗ [9].

Мистификация клинических признаков криптогенного гепатита развеивается после биохимического обследования крови больных на печеночные ферменты. Так, диагноз острого гепатита подтверждается обнаружением высокой активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови. Активность может превышать нормальную более чем в 100 раз, и именно этот биохимический тест – золотой стандарт для диагностики гепатита. Щелочная фосфата-

за и гамма-глутамилтрансфераза также могут быть значительно повышенными, однако их активность существенно ниже, чем активность АЛТ [3,4,6] (табл. 2).

Многогранность и неспецифичность клинической симптоматики криптогенного гепатита создают трудности в верификации диагноза, который не может быть установлен без лабораторного подтверждения активной репликации вируса [3,5,7,8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Shibata Y., Kitajima N., Kawada J. et al. Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis. *Microbiol. Immunol.*, 2005,49(8),771-777
2. Garbuglia A.R., Iezzi T., Capobianchi M.R. et al. Detection of TT in lymph node biopsies of B-cell lymphoma and Hodgkin's disease, and its association with EBV infection. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2003,16(2),109-118.
3. Liwen I., Januszkiewicz-Lewandowska D., Nowak J. Role of TT virus in pathogenesis of liver diseases—the prevalence of TTV in patients and healthy individuals. *Przegl. Epidemiol.*, 2002,56(1),101-113.
4. Ghendon J.Z., Kurstak E. World health organization strategy for control of hepatitis B. *Control of virus disease*. N-J., Marcell Dekker Inc., 1993, 141-164.
5. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. М., Мед. книга, Н.Новгород, 2001, 64-88
6. Волчкова Е.В., Умбетова К.Т., Пронин Н.Ю. и тд. Хронический вирусный гепатит, вызванный вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). «Гепатология сегодня»: X Росс. конф., М., 2005, 8
7. Бастрикова Р.М., Груздев М.П. К характеристике клинического течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами герпесвирусной инфекцией. *Госпитал. вест.*, 2005, 3, 35-38
8. Calabrese L.H., Zein N.N., Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 983-989
9. Posnett D. N., Yarilin D.N. Amplification of autoimmune disease by infection. *Arthr. Res. Ther.*, 2005, 7, 74-84

Поступила 05.06.07