

Уральская государственная медицинская
академия

на правах рукописи

БЕССОНОВА Елена Николаевна

Клинико-морфологическая характеристика
поражения печени при болезни Лайма,
дифференциальная диагностика и микст-инфекция
с хроническими вирусными гепатитами В и С

14.00.05 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор О.М.Лесняк

ЕКАТЕРИНБУРГ - 2000

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Глава I. Обзор литературы. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и диагностике болезни Лайма. Лайм-гепатит и хронические вирусные гепатиты.....	10
I.1. Этиология и патогенез болезни Лайма.....	10
I.2. Основные клинические проявления Лайм-боррелиоза.....	15
I.3. Лайм – гепатит.....	19
I.4. Диагностика и лечение Лайм-боррелиоза.....	23
I.5. Хронические вирусные гепатиты.....	25
I.5.1. Хронический гепатит В: возбудитель и патогенез	25
I.5.2. Хронический гепатит С: возбудитель и патогенез	30
I.5.3. Клинические проявления хронического вирусного гепатита.....	32
I.5.4. Морфологические изменения при хронических вирусных гепатитах.....	34
Глава II. Методы исследования и клиническая характеристика анализируемых групп больных.....	38
II.1. Методы отбора больных в исследование и критерии диагноза.....	38
II.2. Клиническая характеристика анализируемых групп больных.....	41
II.3. Методы исследования.....	48
Глава III. Клинические и морфологические признаки поражения печени при Лайм-гепатите	57
III.1. Клинико-лабораторная характеристика Лайм-гепатита.....	57

III.2. Морфологическая характеристика поражения печени при Лайм-гепатите.....	69
---	----

Глава IV. Микст – инфекция Лайм-гепатита с хроническими вирусными гепатитами.....	81
--	-----------

IV.1. Частота инфицированности вирусами гепатитов у больных с болезнью Лайма.....	81
---	----

IV.2. Особенности клинических проявлений и лабораторно-морфологические данные у больных болезнью Лайма, инфицированных вирусами гепатита.....	88
---	----

Глава V. Сравнительная клиничко-лабораторная и морфологическая характеристика Лайм-гепатита и хронического вирусного гепатита.....	95
---	-----------

V.1. Особенности клиничко-лабораторных данных у больных Лайм-гепатитом в сравнении с больными хроническими вирусными гепатитами.....	95
--	----

V.2. Сравнительная морфологическая характеристика поражения печени при болезни Лайма и при хроническом вирусном гепатите.....	104
---	-----

Глава VI. Обсуждение полученных результатов.....	107
Выводы.....	120
Практические рекомендации.....	122
Список литературы.....	123

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БЛ – болезнь Лайма
ГГТП - гаммаглутамилтранспептидаза
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛДГ - лактатдегидрогеназа
нРИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции
ПЦР – полимеразная цепная реакция
Щф – щелочная фосфатаза
Ig M - иммуноглобулины класса M
Ig G - иммуноглобулины класса G
HBV – вирус гепатита В
HCV - вирус гепатита С

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Лайм-боррелиоз (болезнь Лайма, БЛ) – трансмиссивное природноочаговое заболевание, возбудителем которого являются спирохеты комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi* s.l.), а переносчиками служат клещи рода *Ixodes*. Заболевание характеризуется стадийным течением и развитием полисистемных поражений, которые вовлекают в процесс оказания помощи больным БЛ специалистов различного профиля, в том числе терапевтов [36, 201]. Урал и, в частности, Свердловская область являются эндемичными по этому заболеванию. Так, в 1996 г. по данным М.Л. Амосова заболеваемость БЛ в Екатеринбурге составила 46,2 случая на 100 000 взрослого населения [1]. Проявления заболевания характеризуются определенным клиническим полиморфизмом в различных географических зонах, что связывают с разнообразием геновидов его возбудителя [32].

БЛ является относительно новой нозологической формой, возбудитель которой был открыт в 1982г. (W. Burgdorfer), с чем связан тот факт, что заболевание находится в стадии активного изучения как биологами, так и клиницистами. Если клинические проявления, диагностика и дифференциальная диагностика таких типичных проявлений БЛ, как нейроборрелиоз [6, 12, 126] поражения кожи [58, 68], опорно-двигательного аппарата [19, 27, 33, 201], сердца [30, 36], уже довольно хорошо известны как в мире, так и в России, то Лайм-гепатит следует признать одним из наименее изученных аспектов этого заболевания.

Известно, что поражение печени наблюдается у 15-20% больных БЛ [28, 30, 128, 140], характеризуется скудной клинической симптоматикой, довольно благоприятным течением и проявляется преимущественно умеренным повышением уровня печеночных трансаминаз [108, 140]. Тем не менее, остается практически неописанной морфологическая картина Лайм-гепатита. Имеющиеся в литературе скудные сведения [108, 196] не дают ее полного описания, важного для понимания патогенеза и проведения

дифференциальной диагностики. В целом, вопросы дифференциальной диагностики Лайм-гепатита с другими поражениями печени, в частности, с хроническими вирусными гепатитами до сих пор не обсуждались. У части больных Лайм-гепатитом описываются неблагоприятные исходы антибактериального лечения, когда по его окончании длительно сохраняются признаки синдрома цитолиза [30, 194]. Не связано ли это с наличием у больного второй инфекции, в частности, хронического вирусного гепатита, не известно. В целом, проблема микст-инфекции БЛ и вирусного гепатита не получила освещения в литературе.

Цель исследования. Выявить особенности клинико-лабораторных и морфологических проявлений поражения печени при болезни Лайма в сравнении с хроническими вирусными гепатитами для разработки принципов диагностики и дифференциальной диагностики Лайм-гепатита.

Задачи исследования.

1. Проанализировать клинические, лабораторные и морфологические характеристики поражения печени у больных болезнью Лайма на Среднем Урале.
2. Провести сравнительное изучение полученных данных с группой больных хроническими вирусными гепатитами и выделить ведущие дифференциально-диагностические признаки.
3. Изучить частоту инфицированности вирусами гепатита В и С у больных БЛ и влияние активной инфекции вирусами гепатита на клинические проявления, морфологическую картину, течение и прогноз поражения печени при БЛ.

Научная новизна. Впервые выделены клинико-лабораторные и морфологические особенности, отличающие Лайм-гепатит от хронического вирусного гепатита.

Впервые дано развернутое описание морфологической картины при Лайм-гепатите. Оно позволило выделить не описанный ранее вариант Лайм-

гепатита, при котором, наряду с синдромом цитолиза, наблюдаются явления холестаза, проявляющиеся повышением уровня щелочной фосфатазы и морфологической картиной очаговой обструкции желчных протоков.

Впервые определена доля больных БЛ с признаками поражения печени, у которых одновременно определяются признаки персистенции или активной репликации вируса гепатита В и С. Описаны особенности клинических манифестаций и морфологических признаков у этих больных. Доказано, что микст-инфекция с вирусом гепатита утяжеляет клинические проявления и прогноз поражения печени при острой БЛ. Показано, что неудачи антибактериального лечения Лайм-гепатита, когда длительное время у больных сохраняются повышенными уровни печеночных ферментов, в значительной степени связаны с одновременным наличием у больного серологических и морфологических признаков хронического вирусного гепатита.

Практическая ценность. На основании подробной клинико-морфологической характеристики Лайм-гепатита в сравнении с хроническим вирусным гепатитом разработаны принципы его диагностики и дифференциальной диагностики. Доказана необходимость исследования маркеров вирусных гепатитов у тех больных БЛ, у которых уровень аминотрансфераз при исследовании до начала терапии превышал норму в 4 и более раза, а также у больных, у которых по окончании курса антибиотиков не было достигнуто их полной нормализации. Выявление микст-инфекции с вирусным гепатитом позволит назначить таким больным адекватную терапию и проводить соответствующее диспансерное наблюдение.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Проявления Лайм-гепатита у больных Среднего Урала в целом соответствуют описаниям этого синдрома в других географических зонах.
2. У части больных Лайм-гепатит может протекать с явным холестатическим компонентом, выявляемым лабораторно и

морфологически.

3. Клинико-лабораторные данные при Лайм-гепатите напоминают таковые при хроническом вирусном гепатите, однако имеются отчетливые клинические и морфологические признаки, позволяющие дифференцировать эти заболевания.
4. Среди больных БЛ с поражением печени отмечена большая доля пациентов с признаками инфицированности вирусом гепатита, с которыми ассоциируются более выраженные клинические проявления Лайм-гепатита и неэффективность антибактериальной терапии в отношении проявлений гепатита.

Апробация работы. По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 3 статьи – в рецензируемых журналах, в том числе 2 статьи – в центральной печати, 2 – в сборниках тезисов конференций, 1 – глава в монографии.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании Проблемной комиссии по внутренним болезням УГМА (Екатеринбург, июнь, 2000), на заседании Свердловского областного общества терапевтов (Екатеринбург, 1999), Уральском региональном совещании врачей поликлинической службы (Екатеринбург, 1999), Свердловской областной научно-практической конференции по гепатологии (Екатеринбург, 1998), Межрегиональной конференции терапевтов (Ревда, 1999).

Внедрение результатов исследования. Принципы диагностики и дифференциальной диагностики Лайм-гепатита внедрены в работу областного гепатологического центра и областного центра природноочаговых инфекций ОКБ N1 г.Екатеринбурга.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Методы исследования и клиническая характеристика анализируемых групп больных», трех глав собственных исследований, обсуждения полученных

результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 31 таблицей, 7 рисунками и 6 фото. Приведено 5 клинических примеров.

Глава I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и диагностике болезни Лайма. Лайм-гепатит и хронические вирусные гепатиты

Болезнь Лайма (БЛ) - природноочаговое трансмиссивное заболевание, возбудителем которого является спирохета комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, а переносчиком - иксодовые клещи. Обычно заболевание имеет острое течение, однако оно склонно к рецидивированию и хронизации. Для БЛ наиболее характерны поражения кожи, опорно-двигательного аппарата, нервной системы, сердца и печени [36,202]. Клинические проявления заболевания были известны значительно раньше открытия *B. burgdorferi*, но все они описывались как симптомы других болезней. Интенсивное изучение БЛ началось после 1977 г., когда была описана вспышка эндемичного артрита в городке Лайм (США) [110]. В 1982 г., был открыт возбудитель БЛ [82], и разработаны лабораторные методы его диагностики.

Исследования показали, что заболевание широко распространено по всему миру [47]. В России БЛ наблюдается преимущественно в лесной полосе бывшего СССР на территории от Прибалтики до Южного Сахалина, в зонах, эндемичных по клещевому энцефалиту, с которым имеет общего переносчика [24]. Свердловская область относится к эндемичным регионам по обеим инфекциям [1]. В настоящее время БЛ привлекает к себе внимание различных специалистов в области биологии и медицины во многих странах мира, в том числе и в России. Однако многие его аспекты, включая особенности клинических проявлений в различных географических зонах, вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, оптимизации исходов лечения остаются малоизученными и требуют дальнейшей разработки.

1.1. Этиология и патогенез болезни Лайма

Возбудителем болезни Лайма является комплекс грам-отрицательных бактерий *Borrelia burgdorferi sensu lato*, относящихся к порядку *Spirochetalis*, семейству *Trepanemataceae* [82]. При исследованиях, проведенных на разных штаммах *B.burgdorferi s.l.*, выделенных в разных географических зонах, выяснилось, что возбудитель болезни Лайма является генетически гетерогенным [24, 74,116,132]. Это удалось показать с помощью таких методов, как рестрикционный эндонуклеазный анализ, гибридизация целостных ДНК между штаммами *B.burgdorferi s.l.*, плазмидный анализ и техника моноклональных антител [26,72,94,103,152,217]. Было выяснено, что американские, европейские и азиатские изоляты *B.burgdorferi s.l.* отличаются друг от друга по морфологии, белкам поверхностной мембраны, плазмидам и гомологичности ДНК различных антигенов [26]. От клещей, грызунов и больных БЛ к настоящему времени выделено всего 10 геномных групп *B. burgdorferi sensu lato*: в Евразии - группы *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii* [20,94,103], *Borrelia valaisiana*, *Borrelia lusitaniae* [152] и *Borrelia japonica* [141]; в Северной Америке - группы, родственные *B.burgdorferi sensu stricto*: DN127, 21038, CA55 и 25015 [88,103,152]. На территории России до сих пор были обнаружены только геновиды *B.afzelii*, *B.garinii* и *B. valaisiana*, а *B. burgdorferi sensu stricto* не была идентифицирована ни в одном исследовании [24].

При анализе клещей *Ixodes persulcatus*, собранных в высокоэндемичном районе Свердловской области, их зараженность оказалась очень высокой - до 67%. При этом методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в них были идентифицированы *B.garinii*, *B.afzelii* и *B.valaisiana* [115].

Переносчиками возбудителя БЛ являются клещи рода *Ixodes*, в России это - *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus* [42], причем в восточных регионах страны последний имеет первостепенное значение. Его зараженность *B.burgdorferi s.l.* достигает 50-70% [42,146]. Именно этот вид клещей

преимущественно распространен на Урале и в Свердловской области [46], что и определяет высокий уровень заболеваемости здесь. Так в 1996 заболеваемость в Екатеринбурге составила 46,2 случая на 100 тыс. взрослого населения [1].

Резервуаром иксодовых клещей в природе служит большое число диких (грызуны и крупные млекопитающие) и сельскохозяйственных животных. Основные черты эпидемиологии БЛ в России весьма сходны с таковыми при клещевом энцефалите и включают в себя, помимо общности переносчиков, весенне-летнюю сезонность и такой же социально-профессиональный состав заболевших. Оба заболевания имеют одинаковые территории распространения [56].

После инокуляции при присасывании клеща *B.burgdorferi s.l.* может распространиться локально в коже с развитием мигрирующей эритемы [70] или диссеминировать через кровь и лимфу, а возможно, и трансневроально в отдаленные от места укуса участки организма [79,201,202]. В начальном периоде болезни спирохеты может быть обнаружена в коже (в области мигрирующей эритемы), в крови и ликворе [82,92,135,211], а также в небольшом количестве - в участках миокарда, печени, сетчатки, мышц, костей, мозговых оболочек и головного мозга [108].

Клеточный иммунитет в ответ на антигены *B.burgdorferi s.l.* формируется рано и направлен на уничтожение спирохеты [94]. Одной из особенностей иммунного ответа при БЛ является запаздывание в формировании антител на антигены *B. burgdorferi s.l.* [85,186]. Так, пик IgM иммунного ответа лежит между 2-3 неделями от начала инфекции у 30-40 % больных [27,154,179]. Еще позже начинают определяться IgG антитела к *B.burgdorferi s.l.* Другими словами, в течение первых недель заболевания больной может оказаться серонегативным, что в части случаев затрудняет своевременную диагностику [179].

Поначалу гуморальный иммунитет при БЛ представлен IgM антителами, направленными против флагеллярного антигена *B.burgdorferi s.l.*, антигена *OspC* и протеина теплового шока [84,104,201]. Далее в течение последующих недель и месяцев иммунный ответ продолжает нарастать, но он направлен к другим полипептидам спирохеты. Специфический IgG ответ развивается постепенно в течение нескольких недель на все возрастающее число полипептидов боррелии, к которым в основном относятся *OspA*, *OspB*, *OspC*, жгутиковый и другие антигены *B.burgdorferi s.l.* [65,121,138, 215]. Участвуют ли они в патогенезе дальнейших стадий заболевания, неизвестно [106]. Антитела стимулируют фагоцитоз и в присутствии комплемента уничтожают спирохету [201,202].

Патогенез БЛ достаточно сложен. При развитии заболевания запускаются гуморальные и клеточные реакции, в которых принимают участие медиаторы воспаления: интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли (*TNF-α*) [123,178]. У части больных включение всех защитных механизмов эффективно, и у них наступает выздоровление. Однако есть доказательства, что *B.burgdorferi s.l.* обладает свойствами, помогающими ей выживать и избегать защитных сил хозяина и персистировать даже в присутствии специфических антител [201].

Одним из возможных объяснений этому факту служит своеобразный механизм связывания спирохетой фибринолитических протеаз хозяина, при котором значительно повышается инвазивность и отдалается формирование гуморального ответа [206]. Кроме того, вирулентные штаммы *B.burgdorferi s.l.* могут быть устойчивыми к фагоцитозу *in vitro* [59,213]. *B.burgdorferi s.l.* способна проходить через однослойную клеточную стенку, межклеточные пространства, она может пенетрировать через цитоплазму клетки [134], а также была обнаружена внутри клеток эндотелия [90,162], макрофагов [169,170] и фибробластов [118,144]. Однако до сих пор неизвестно, как долго спирохета может жить там. Предполагается, что возбудитель до образования антител к

нему может сохраняться в участках организма, не доступных иммунной системе, и выживать в определенных нишах: суставах, нервной системе или коже [91,92,182].

Еще одно объяснение возможности персистенции бактерий в организме связано с вероятной антигенной изменчивостью возбудителя, что приводит к сохранению боррелии, несмотря на иммунный ответ хозяина [7]. Так, недавно обнаружены различия по *OspB* белку в потомстве одной клетки *B.burgdorferi*, что позволяет ей избегать иммунного ответа и представляет собой важный фактор хронизации инфекции [7,114].

В патогенезе БЛ могут участвовать и аутоиммунные механизмы [165,193,197,201]. Так, описана перекрестная реактивность между флагеллярным антигеном *B.burgdorferi s.l.* и протеином аксона человека [197]. Подобные перекрестные реакции известны и с другими тканями человека, наиболее часто вовлекаемыми в патогенетический процесс при БЛ: в частности, с миелиновыми волокнами периферических нервов, синовией, клетками сердечной мышцы [168, 203].

В патогенезе некоторых клинических проявлений БЛ играют роль Т-клеточные реакции [78,80,87,203,218]. Т-клетки в ответ на антигены спирохеты продуцируют интерлейкин-2, фактор некроза опухоли и γ -интерферон, что поддерживает механизм воспаления [208]. Важна также селективная активация Th1 клеток антигенами спирохеты и отсутствие регуляторной функции Th2 клеток, способствующая непрерывному воспалению [78,208].

В целом, на любой стадии заболевания сама *B.burgdorferi s.l.* или фрагменты ее ДНК обнаруживаются в тканях человека: в синовии [98,139,155,177], спинномозговой жидкости [91,108,142], в участках кожи [76,92], кардиомиоцитах [95] и клетках печени [108,201], в зависимости от клинического синдрома поражения. Эти факты говорят о том, что инфекция играет ведущую роль в патогенезе на любой стадии заболевания. Данное положение подтверждается также эффективностью антибиотиков [201], которая, однако

снижается в зависимости от длительности заболевания [160], причиной чему, по всей видимости, являются иммунные и аутоиммунные механизмы, подключающиеся в поздней стадии. Для хронического воспаления, развивающегося при БЛ, достаточно присутствия небольшого числа микроорганизмов [184], но они способны запустить сложный иммунный ответ, руководимый цитокинами [75,133,136,207]. С течением времени заболевания сам инфекционный агент уже играет меньшую роль, в частности, ПЦР может давать отрицательные результаты после лечения антибиотиками [98,184], хотя воспалительный процесс сохраняется и поддерживается указанными выше сложными клеточными и гуморальными нарушениями с подключением аутоиммунных механизмов.

Гистологически в пораженных тканях при БЛ обнаруживается лимфоцитарная и плазмоклеточная инфильтрация [108], а также васкулопатии в виде легкого васкулита и окклюзия сосудов пролиферирующими клетками [107]. Считается, что васкулит развивается вследствие поражения сосудистой стенки иммунными клетками или комплексами [108,207].

Таким образом, болезнь Лайма – острое заболевание, особенности патогенеза которого, как и любого другого спирохетоза, способствуют персистенции возбудителя у части больных, а следовательно, приводят у них к развитию поздних проявлений, отдаленных по времени от момента инокуляции *B.burgdorferi s.l.* с присасыванием клеща.

1.2. Основные клинические проявления Лайм-боррелиоза

Течение заболевания подразделяют на раннюю и позднюю стадии [67]. Некоторые авторы выделяют также острый, подострый и хронический периоды [31]. Клиническая картина заболевания различна в зависимости от стадии заболевания [10,187,201]. Для ранней стадии БЛ патогномичным симптомом является мигрирующая эритема (МЭ), которая развивается в месте

присасывания клеща в среднем через 9 дней (1 - 36 дней) [76] и представляет собой центробежно растущее пятно. Вначале МЭ выглядит как макула или папула, которая постепенно увеличивается в размерах, достигая 40-50 см в диаметре, в среднем - 16-20 см. Характерна МЭ в виде "кольца", когда периметр эритемы выглядит ярче центра. У части больных БЛ наблюдается безэритематозная форма заболевания [30]. Без лечения МЭ держится от нескольких дней до нескольких месяцев и постепенно угасает. Возможны ее рецидивы у 5-9% больных [210].

В остром периоде БЛ у 40% больных наблюдается регионарная к месту присасывания клеща лимфаденопатия, у 20% - генерализованная, у 15-80% больных МЭ сопровождается лихорадкой и другими проявлениями синдрома инфекционного токсикоза [10,19,21,45,198].

При диссеминации боррелии развиваются следующие типичные клинические синдромы БЛ: вторичные эритемы, лимфоцитоза кожи (и те, и другие являются кожными маркерами диссеминации), неврит лицевого нерва, менингит, синдром Баннварта (менингоградикулоневрит), полирадикулонейропатия конечностей, гепатит, артрит, кардит, поражение глаз [11,22,45,146,181,201].

Вторичные эритемы появляются вследствие распространения возбудителя с кровью в отдаленные от места инокуляции участки кожи. При этом они напоминают первичные МЭ, однако имеют меньшие размеры и более светлые. Количество их может достигать ста [108].

Поражение нервной системы при БЛ, по данным зарубежных и российских авторов, характеризуется в основном следующими тремя синдромами: асептическим менингитом, радикулонейропатией и нейропатиями черепных нервов (с преобладанием лицевого) [12,180]. При БЛ могут поражаться несколько уровней нервной системы, включая как периферическое, так и центральное звено. Так, при синдроме Баннварта может наблюдаться характерная патогномоничная триада: асептический менингит, радикулоневрит

и неврит лицевого нерва [126,147]. В Европе радикулоневрит или поражение лицевого нерва сопровождаются лимфоцитарным плейоцитозом и интратекальным синтезом антител к *B.burgdorferi* s.l. даже без клинических признаков менингита или менингизма [126,147]. Что касается российских больных, то для них поражение менингеальных оболочек нехарактерно, и только в 14% случаев радикулопатии обнаруживаются воспалительные изменения в спинномозговой жидкости. При этом они сопровождаются явной клинической симптоматикой менингеального синдрома [6].

Поражение сердца при БЛ встречается у 2-10% больных. Обычно Лайм-кардит развивается через 3 недели - 3 месяца от начала заболевания и представлен блокадами на любом уровне проводящей системы сердца [157,158,159], хотя наиболее часто встречаются атрио-вентрикулярные блокады. Степень их может быть различной: от первой до полной [18]. Характерным признаком Лайм-кардита является колебание степени атриовентрикулярной блокады у одного больного в течение нескольких часов (так называемая «флюктуирующая» блокада). Встречаются блокады и на других уровнях проводящей системы: синоаурикулярные, блокады ножек пучка Гиса, нарушения внутрижелудочковой проводимости. При проведении электрофизиологических исследований могут также регистрироваться многоузловые и многоуровневые поражения [157,159]. У больных БЛ описаны и мио- и перикардиты с развитием умеренной недостаточности кровообращения [143,177].

Лайм-артрит является характерным проявлением БЛ у американских больных и значительно реже встречается в Европе [64]. На Среднем Урале он отмечен только у 4% больных [30]. Обычно его развитию предшествуют мигрирующие артралгии, вслед за которыми развиваются короткие атаки артрита. Наиболее типичен моно- или олигоартрит с вовлечением крупных суставов, чаще коленных [33].

При БЛ развиваются поражения глаз в виде конъюнктивита, который ассоциируется с ранней стадией ЛБ [210]. Также могут наблюдаться кератит, ирит, хориоретинит вплоть до отслойки сетчатки, неврит зрительного нерва и панофтальмит [106]. Так, В.В. Залесова обнаружила офтальмоборрелиоз у 1,4% больных с БЛ Среднего Урала, а среди больных, предъявлявших жалобы на органы зрения – у каждого третьего [14].

Поздняя или хроническая стадия БЛ развивается при персистенции возбудителя в течение нескольких лет и сопровождается определенными клиническими синдромами [69]. Для нее характерно развитие хронического атрофического акродерматита, хронического нейроборрелиоза (хронической полинейропатии, хронического энцефаломиелита), а также хронического артрита. Последний протекает с образованием эрозий и кист хряща и напоминает ревматоидный артрит [106,107,200,201]. До сих пор считается не доказанной возможность хронического поражения глаз, сердца, а такие проявления, как эритема и гепатит относятся только к ранним проявлениям БЛ [67].

Проведенные исследования позволяют предположить наличие определенных ассоциаций между клиническими проявлениями и геномной группой возбудителя, выделенной в данном регионе [101]. Так, антитела к геновиду *B.burgdorferi sensu stricto* ассоциируются с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата в виде Лайм-артрита, *B.garinii* - с поражением нервной системы, *B. afzelii* - с кожными синдромами ЛБ. Этим объясняется то, что клиническая картина ЛБ в различных географических зонах имеет характерные особенности: в Северной Америке преобладают симптомы генерализованной диссеминации и артрит, в Европе - поражение нервной системы и локальные к месту присасывания клеща симптомы, поражение опорно-двигательного аппарата (миалгии, миозит, арталгии, артрит) и периферической нервной системы (радикулонейропатии).

По клинической картине и структуре БЛ на Среднем Урале стоит ближе к БЛ в Северной Европе и Западной России, чем в Северной Америке [150]. Характерными для БЛ в Уральском регионе и в целом по России являются преобладание доли поражений нервной системы над артритом, высокая частота лихорадки в острый период, раннее развитие симптомов диссеминации (у 62% больных в течение первого месяца заболевания) и высокая частота локальной к месту присасывания клеща симптоматики [30]. Кроме этого, к особенностям заболевания в России следует отнести в целом довольно благоприятные его исходы на фоне этиотропной терапии [6,30]. Важно также, что в Уральском регионе БЛ в 8,4 % случаев протекает в виде микст-инфекции с клещевым энцефалитом [1].

1.3 Лайм – гепатит

Одним из проявлений диссеминации *B.burgdorferi* s.l. является поражение печени, получившее название Лайм-гепатит. Оно наблюдается у 15-19% больных БЛ и сопутствует ранним проявлениям БЛ. Обычно Лайм-гепатит наблюдается в острый период, часто одновременно с вторичными эритемами [194,214].

Признаки Лайм-гепатита обычно легко выражены, протекают без желтухи и включают чувство тяжести в правом подреберье, легкие диспептические расстройства, умеренное увеличение печени [140,201,214], а зачастую больные не предъявляют никаких жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы [201]. Этот факт затрудняет диагностику Лайм-гепатита, и чаще всего диагноз ставится по лабораторным данным, свидетельствующим об умеренном изменении функциональных проб печени. Так, повышение уровня АСТ регистрировалось у 6% больных с мигрирующей эритемой, АЛТ - у 19%, билирубина – у 3% [214]. По данным американских исследователей повышение уровня трансаминаз наблюдается у 46% больных ЛБ (наиболее часто повышенными были следующие показатели:

аланинтрансаминаза - у 27%, гаммаглутамилтранспептидаза – у 28%) [128]. С чем связаны такие колебания в частоте регистрации отклонений в функциональных пробах печени у больных с БЛ, неизвестно. С одной стороны причиной может быть неоднородность групп больных, когда в исследование включались все пациенты с отклонениями в показателях функциональных проб печени, независимо от причины. И поэтому изменения лабораторных показателей у части больных может быть не связаны с БЛ, а обусловлены другой гепатобилиарной патологией. С другой стороны, в работах, регистрировавших более высокую частоту повышения трансаминаз у больных с БЛ, возможно использовались более чувствительные лабораторные тесты. И, наконец, нельзя исключить, что различия вызваны уже отмеченным клиническим полиморфизмом заболевания в различных географических зонах. Для решения этих вопросов необходимо продолжить поиск больных с отклонениями в функциональных пробах печени среди пациентов с БЛ с тщательной верификацией каждого случая и использованием современных чувствительных методов исследования.

Следует подчеркнуть, что вопросы дифференциальной диагностики Лайм-гепатита в литературе не обсуждались и в силу этих причин остаются совершенно не разработанными.

По данным различных работ, посвященных поражениям печени при БЛ, уровень трансаминаз при Лайм-гепатите повышался умеренно, максимально до 4-5 норм при отсутствии желтухи [140,201], поэтому не целесообразно сравнивать такое поражение печени с острым вирусным гепатитом и более вероятно предположить при таком уровне трансаминаз наличие хронического гепатита. Дифференциация Лайм-гепатита и хронических вирусных гепатитов тем более важна, что распространенность последних среди населения России весьма высока.

Данные литературы о морфологической картине печени при Лайм-гепатите очень скудны. Описание гистологических препаратов печени лишь

нескольких больных Лайм-гепатитом встречаются в работах P.H.Durray, A.S.Steere и U.E.Schaible [108,202,210]. В них определялись признаки воспаления от легкой лимфоцитарной инфильтрации портальных трактов до выраженных повреждений клеток, не отличавшихся от тех, что наблюдаются при вирусном гепатите. Описано умеренное «увеличение» гепатоцитов, иногда значительная митотическая активность гепатоцитов, отложение жира в эндотелии мелких сосудов, гиперплазия купферовских клеток и перисинусоидальная инфильтрация мононуклеарными клетками (включая плазмоциты) и полиморфноклеточными нейтрофилами [194]. При этом в паренхиме печени были обнаружены боррелии [108,194]. Данные изменения были описаны лишь у нескольких больных Лайм-гепатитом и не дают полного представления о возможных морфологических вариантах этого заболевания, его течении и исходах, поэтому необходимо дальнейшее накопление материала гистологического исследования печени при БЛ.

Отмечается в целом благоприятное течение Лайм-гепатита с хорошим эффектом от этиотропной терапии препаратами, действенными в отношении *B.burgdorferi s.l.*, среди которых чаще всего применяются группы тетрациклина и пенициллина [29]. При этом, несмотря на гепатотоксичность некоторых антибиотиков, повышенные показатели функциональных проб печени нормализуются в среднем через 3 недели от начала лечения антибиотиками [30,128]. Вероятно и исчезновение проявлений Лайм-гепатита без какого-либо лечения [194].

Как указывалось выше, Лайм-гепатит относится к числу ранних проявлений заболевания. Описанные в литературе единичные случаи развития поражения печени у больных хронической БЛ объясняются реинфекцией [194]. В то же время, имеется два наблюдения развития изменений функциональных проб печени впервые на 9 и 18 месяцах течения хронической болезни Лайма одновременно с клиникой радикулоневрита [30]. Тем же автором описаны случаи возвращения отклонений функциональных проб печени у больных,

перенесших Лайм-гепатит, через несколько месяцев после антибактериального лечения, которые сопровождались клиникой рецидива болезни Лайма и нарастанием титра антител к *B.burgdorferi* s.l. Имеются основания предположить, что Лайм-гепатит, как и другие проявления заболевания, не у всех больных может иметь благоприятный исход. Следует отметить, что морфологическое исследование печени в этих случаях не проводилось. Кроме того, доля таких пациентов, как и факторы риска неблагоприятного исхода остаются неизвестными. Играет ли роль в этом, как и при других проявлениях БЛ, самоизлечение, также неясно. Нельзя исключить и то, что определенное значение может иметь инфицированность вирусами гепатитов, в частности В и С. Более того, случаи неэффективного лечения антибиотиками поражения печени при БЛ, а также появление отклонений в функциональных пробах печени в поздние сроки от инокуляции боррелии, либо вообще после излечения от БЛ, могут быть ничем иным, как хроническим вирусным гепатитом. С этой точки зрения представляется важным изучить возможность предшествующего, ранее не диагностированного хронического вирусного гепатита В, С или В+С у больных с БЛ с признаками поражения печени. Одним из следствий этого может быть вывод о том, существует ли реально вероятность поражения печени при поздней БЛ. Результаты помогут также разработать принципы дифференциальной диагностики Лайм-гепатита с хроническими вирусными гепатитами.

В России, как и в Европе, публикации по Лайм-гепатиту крайне малочисленны. Так, среди множества российских территорий, эндемичных по БЛ, он описан только у больных Среднего Урала [30]. Согласно этим данным, он наблюдался с частотой 14,9%. Поскольку автор отмечает высокую частоту злоупотребления алкоголем и сопутствующей патологии гепатобилиарной системы (у 40% больных), можно предположить, что не у всех пациентов изменения биохимических показателей крови были вызваны боррелиозной инфекцией.

В целом, поражения печени при БЛ остается одним из наименее изученных проявлений заболевания, и многие вопросы его клиники и диагностики нуждаются в уточнении.

1.4 Диагностика и лечение Лайм-боррелиоза

Диагностика ЛБ основывается на эпидемиологических данных, клинической картине и подтверждается прямыми или косвенными лабораторными методами определения инфицированности *B.burgdorferi s.l.*

К прямым методам лабораторной диагностики БЛ относят: культивирование *B.burgdorferi*, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), иммуногистологические методы (метод захвата антигена и идентификации ДНК боррелии) [126].

Другие, косвенные методы лабораторной диагностики имеют хоть и вспомогательное, но важное значение при постановке диагноза БЛ. К ним относят серологические или клеточные методы. Серологические методы основаны на определении специфического иммунного ответа, клеточный метод - на Т-клеточной пролиферации на антигены *B.burgdorferi s.l.* [105,201,209]. Наиболее широко применяются методы серологической диагностики. К ним относятся: метод непрямой иммунофлюоресценции (ИРИФ) с корпускулярным антигеном *B.burgdorferi s.l.* [122,125,130,201], иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием различных антигенов *B.burgdorferi s.l.* [100,126,130,161,190] и метод иммуноблота [126,201,215].

Наиболее часто в диагностике БЛ используются ИРИФ и ИФА. При них могут быть получены ложно-положительные и ложно-отрицательные результаты. Ложно-положительные результаты чаще встречаются при ревматических заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит) [112,126,201], при других спирохетозах (сифилис, возвратный тиф) и ряде инфекционных заболеваний (инфекционный мононуклеоз др.) [7,112,201]. Ложно-отрицательные результаты в ИРИФ и ИФА могут наблюдаться на ранней стадии инфекции: до 2-4й недели заболевания. Они объясняются тем, что специфический иммунный ответ при БЛ развивается медленно, о чем говорилось выше. Так, согласно A.C.Steere (1989), только у 30-40% пациентов с

МЭ обнаруживаются IgM антитела к возбудителю. IgG антител к *B.burgdorferi s.l.* у этих больных не обнаружено [201]. Спустя 2-4 недели в целом антитела к *B.burgdorferi s.l.* определяются у 60-70% больных БЛ, когда наряду с IgM антителами начинают определяться IgG антитела. После 6 недель болезни 90% и более не леченных пациентов имеют повышенный уровень IgG антител к антигенам спирохеты [201]. Реже ложно-отрицательные результаты в нРИФ и ИФА наблюдаются в поздние сроки заболевания, когда вследствие неадекватной антибактериальной терапии инфекционный агент не устраняется, но происходит обрыв иммунного ответа, и перестают вырабатываться специфические антитела [30,201].

На Среднем Урале результативность нРИФ в диагностике ЛБ оказалась очень низкой. Так, в течение первого месяца заболевания частота выявления диагностических титров антител к *B.burgdorferi s.l.* составила 13%-21,2% в зависимости от клинических проявлений, но за все время болезни не превысила 71,6% [27]. Метод ИФА применялся при ЛБ у больных Среднего Урала и показал хорошую эффективность [27].

Антибиотики эффективны в любой период ЛБ и при любых клинических проявлениях. Известно, что *in vitro B.burgdorferi s.l.* чувствительна к препаратам группы тетрациклина, пенициллинам, макролидам, а также к цефалоспорином третьего поколения, но устойчива к рифампицину, ципрофлоксацину и аминогликозидам [60,89,99,137]. Разные авторы предлагают различные схемы антибактериальной терапии в зависимости от стадии заболевания и синдрома поражения [202,204].

В раннюю стадию БЛ достаточно назначения антибиотиков в течение 14 дней, хотя известны работы Luft B.J., recommending более длительное лечение – до 20 дней и более [153]. Для лечения Лайм-гепатита применяются стандартные схемы антибактериальной терапии, не отличающиеся от схем, применяемых для лечения мигрирующей эритемы [30, 204,212].

Суммируя приведенные литературные данные, можно заключить, что Лайм-боррелиоз - актуальная проблема для России и, в частности, для Уральского региона. Предыдущие исследования, проведенные в России и на Среднем Урале, в основном не касались поражения печени. Каково их

клиническое и прогностическое значение, остается неясным. Вопросы микст-инфекции и дифференциальной диагностики Лайм-гепатита с поражениями печени вирусной и другой этиологии актуальны, но не получили освещения в литературе.

1.5 Хронические вирусные гепатиты.

В настоящее время в мире насчитывается свыше 350 миллионов носителей вируса гепатита В (HBV) и 200 миллионов носителей вируса гепатита С (HCV) [4,62]. По данным ВОЗ гепатитом инфицирован каждый третий житель планеты. В России сложилась крайне неблагоприятная эпидемическая ситуация с гепатитами В и С. Так, в Свердловской области заболеваемость острым гепатитом В в 1998 составила 57,3 чел. на 100 тыс. населения [13], в сравнении с развитыми странами Европы, где заболеваемость в том же году была лишь 1-4 случая на 100 тыс. населения [41,55]. По данным центра санитарно-эпидемического надзора Екатеринбурга, уровень заболеваемости острым гепатитом В в 1999 составил 87,6 чел. на 100 000 населения, а гепатита С – 17 чел. на 100 тыс. населения [13]. Однако следует учесть, что регистрируемая заболеваемость составляет только часть истинной, так как выявляются не все случаи острого гепатита, а количество недиагностируемых безжелтушных форм во много раз превышает желтушные. По данным различных авторов, на один желтушный случай острого гепатита В приходится от 2 до 10 протекающих в безжелтушной форме [38,54].

Перечисленные факты делают высокой вероятностью сочетания у одного больного боррелиозной и вирусной инфекции (развитие болезни Лайма у асимптомного больного с хронической инфекцией вирусами гепатита В и С).

1.5.1.Хронический гепатит В: возбудитель и патогенез

Возбудитель гепатита В – основной представитель семейства гепаднавирусов. Это сферическая частица (частица Дейна) диаметром 42 нм, состоящая из ядра (нуклеоида), внутри которого находится двуцепочечная ДНК, концевой белок и фермент ДНК - полимеразы. В состав нуклеоидного белка – HBsAg входит HBeAg. Внешняя оболочка образована поверхностным антигеном вируса гепатита В – HBsAg [52,148,196].

Вирус гепатита В (HBV) во многом уникален. Его геном представлен двуцепочечной кольцевой молекулой ДНК - наименьшей из всех ныне идентифицированных ДНК у ДНК-содержащих вирусов. В ДНК HBV идентифицированы 4 гена (S, C, P, X). Кроме того, в геноме вируса определены регуляторные последовательности ДНК, ответственные за синтез белков и репликацию вируса [148,196].

Репликация генома вируса HBV отличается от репликации других ДНК-содержащих вирусов. Она начинается с проникновения вириона в гепатоцит с разрушением внешней оболочки частицы Дейна. При помощи ДНК-полимеразы происходит достройка одноцепочечных участков короткой цепи ДНК HBV с образованием РНК-репликативного посредника (прегенома) с одновременной транскрипцией и трансляцией, т.е. с синтезом вирусспецифических белков. Следующим этапом репликации является обратная транскрипция, т.е. синтез полной цепи ДНК на РНК матрице при помощи вирусспецифической ДНК-полимеразы, обладающей свойствами обратной транскриптазы (ревертазы) с последующим разрушением прегеномной РНК. Затем на минус цепи ДНК HBV происходит синтез неполной цепи ДНК HBV. Образовавшаяся кольцевая структура ДНК HBV вместе с ДНК-полимеразой включается в нуклеокапсид вируса и мигрирует в цитоплазму гепатоцита, где формируется наружная оболочка вируса, состоящая из HBsAg и липидов клетки [4,54,192,196].

При гепатите В происходит преимущественное поражение центральных отделов долек печени, дистрофия и некроз гепатоцитов, причем поражение гепатоцитов связано не с непосредственным цитопатогенным действием вируса, а с иммунопатологическими процессами. Так, механизм цитолиза гепатоцитов можно описать следующим образом: попав в кровь, HBV вызывает активацию Т и В-клеточной системы иммунитета, которая включает

дифференцировку Т-клеток на Т-супрессоры, Т-хелперы и Т-киллеры (цитотоксические Т-клетки) [219]; взаимодействие Т-киллеров с детерминантами антигенов HBV (в первую очередь HBsAg) и антигенами гистосовместности HLA, представленными на поверхности гепатоцита, приводит к цитолизу печеночных клеток [196].

Определенную роль играют и циркулирующие иммунные комплексы, обнаруживаемые во многих органах и тканях. Развитие гепатита В в ряде случаев сопровождается угнетением иммунологической реактивности, что может быть связано как с прямым иммуносупрессивным воздействием вируса или его компонентов на иммунокомпетентные клетки, так и носить опосредованный характер, обусловленный некрозом гепатоцитов (выделение иммуносупрессивных субстанций; накопление иммунотоксических веществ – например, желчных кислот; формирование метаболической иммунодепрессии) [8,111].

Долгое время считалось, что гепатоциты являются единственными клетками организма, где может происходить синтез HBV [102]. Идентификация последовательностей ДНК и белков вируса в клетках почек, селезенки, поджелудочной железы, кожи, костного мозга и клетках крови опровергла это предположение. Однако максимальная экспрессия генов HBV, и прежде всего S-гена, происходит только в печени, возможно под влиянием стероидных гормонов [102,111].

При остром гепатите В безжелтушная форма составляет 60-80% заболевших [38,54]. Установлено, что эта форма является преобладающей среди лиц, составляющих группы повышенного риска инфицирования. Эта форма характеризуется более легкими клиническими проявлениями. Зарегистрирована связь между фенотипом HLA и характером иммунного ответа на HBV инфекцию и исходом заболевания. У лиц с наличием локуса HLA-B7 отмечают адекватный гуморальный ответ, но сниженный Т-клеточный, приводящий к развитию острого субклинического гепатита. У лиц со слабым иммунным ответом со склонностью к хронизации процесса чаще регистрируются локусы HLA-B18, HLA-BW35 [129].

Можно разделить жизненный цикл В вируса на 4 стадии, которые с различными отклонениями проходят все больные [216]. Первая стадия характеризуется иммунной толерантностью. У здоровых взрослых этот инкубационный период продолжается около 2-4 недель (в отличие от детей, у которых этот период может продолжаться декадами). Во многих случаях HBV инфекции фаза активной репликации продолжается при нормальном уровне аминотрансфераз и отсутствии клинических проявлений заболевания.

Во второй стадии усиливается иммунный ответ, приводящий к стимуляции цитокинов, непосредственному лизису клеток и воспалительной реакции. HBeAg остается положительным в эту стадию, но уровень ДНК HBV снижается, так как число инфицированных клеток уменьшается. У больных с острой HBV инфекцией вторая стадия – это период клинических проявлений острого гепатита, обычно продолжающийся 3-4 недели. У больных с хроническим течением болезни вторая стадия может протекать 10 и более лет, приводя к циррозу и его осложнениям [216].

Если хозяин способен к адекватному иммунному ответу, который элиминирует инфицированные клетки или существенно уменьшит их число, активная репликация вируса заканчивается, и начинается третья стадия. В эту стадию HBsAg больше не определяется, появляются антитела к HBeAg. Наблюдается значительное снижение количества ДНК HBV, хотя многие больные остаются HBV-положительными в ПЦР. Практически инфекция разрешается в третью стадию, и уровень аминотрансфераз становится нормальным, хотя больные остаются HBsAg-положительными из-за того, что происходит интеграция S-гена в геном гепатоцита хозяина.

Многие из больных рано или поздно становятся HbsAg-отрицательными и антиHBsAg-положительными, знаменуя начало четвертой (иммунной) стадии в цикле HBV инфекции. ДНК HBV более не определяются никакими методами, и повторное заражение становится маловероятным (как и реактивация инфекции) [196,216].

В табл. 1 схематически приведены лабораторные данные, которые соответствуют различным стадиям инфекции вирусом гепатита В.

Таблица 1

Четыре стадии развития HBV инфекции (цит. по [216]).

Маркер HBV инфекции	Фаза репликации		Фаза интеграции	
	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4
HBsAg	+	+	+	-
Антитела к HBsAg	-	-	-	+
HBV ДНК	++	+	-/+	-
Антитела к HBcorAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
Антитела к HBeAg	-	-	+	+
Уровень АСТ и АЛТ	норма	повышены	норма	норма

Таким образом, для репликативной фазы характерно наличие HBsAg, HBeAg, ДНК HBV и повышенного уровня трансаминаз. Смена фазы репликации фазой интеграции приводит к исчезновению HBeAg, ДНК HBV и нормализации уровня трансаминаз.

Факторы, влияющие на эволюцию этих четырех стадий HBV инфекции, кроме генетической предрасположенности хозяина, включают: присутствие других вирусов, лечение иммуносупрессивными агентами, пол и появление HBV мутантов [61,196]. «Дикий» тип вируса - преобладающая форма вируса из существующих в природе, его геномная последовательность описана первой. Варианты HBV с мутациями в *precore* области и *pre-S* области, называемые «*precore* мутант» и «*pre-S* мутант» соответственно, являются, по-видимому, относительно новыми подтипами вируса [66].

В зависимости от обнаружения HBsAg выделяют HBsAg-положительный и HBsAg-отрицательный гепатиты. Отсутствие HBsAg не исключает этиологической роли вируса HBV. Замена гуанина на аденин в *pre-C* зоне вызывает образование участка ДНК, препятствующего считыванию

информации и синтезу HBeAg. Наличие у таких больных антиHBeAg в сочетании с маркерами активной репликации объясняют более ранним инфицированием «диким» штаммом вируса с последующей сероконверсией HBeAg к антиHBeAg или образованием антител на продукты деградации HBcorAg из разрушенных гепатоцитов или циркулирующих вирусных частиц [61,66]. Установлено, что частота формирования цирроза у больных с антиHBeAg+/ДНК HBV+ серологическим профилем выше, чем у больных с HBeAg+/ДНК HBV+ серологическим профилем, характерным для инфицирования «диким» штаммом [113,176].

Больные с низким уровнем репликации вируса составляют приблизительно треть всех больных хроническим вирусным гепатитом В. Повышенная активность трансаминаз у таких больных чередуется с нормальными показателями. Примерно в 40% таких случаев репликация вируса обычными методами не обнаруживается [39].

1.5.2. Хронический гепатит С: возбудитель и патогенез

HCV – РНК-содержащий вирус, который был идентифицирован группой американских исследователей в 1989 [4]. Его геном представлен одонитевой линейной молекулой РНК [205]. Особенностью HCV является очень высокая гетерогенность его генома. Сравнительный анализ РНК изолятов HCV, выделенных даже от одного больного на протяжении инфекции, выявил их вариабельность [81,205]. Отличия в нуклеотидных и аминокислотных последовательностях есть в участках РНК, кодирующих как структурные, так и неструктурные белки. По сравнению с HBV, HCV имеют более короткий период времени полужизни частицы вируса и более высокий уровень продукции [173]. Никогда не происходит интеграция вируса в геном инфицированных гепатоцитов [183].

Этот вирус обладает прямым цитопатическим действием, однако это

не приводит к быстрой санации организма от вируса, что обусловлено слабой иммуногенностью HCV [51]. Установлено, что HCV стимулирует образование пептидов, являющихся функциональными антагонистами Т-лимфоцитов. Такая реакция блокирует хелперную и цитотоксическую активность, что способствует хронизации инфекционного процесса [163,175,183].

Определенную роль в этом отношении играет и ускорение процессов апоптоза вирусспецифических клеток [196]. Важным открытием явилось установление внепеченочной репликации вирусов HCV и HBV в клетках костного мозга и крови, лимфатических узлов и селезенки. Ускользание вирусов от иммунного надзора и обусловлено репликацией вирусов в клетках, не контролируемых иммунocyтами (в моноцитах и макрофагах) [51,183,189].

Иммунитет при HCV не обеспечивает контроль над инфекционным процессом. Перенесенная HCV инфекция не дает стойкого иммунитета. Об этом говорит высокая частота хронизации (70-80%), а также возможность реинфекции, причем допускается возможность повторного заражения не только другими генотипами HCV, но и гомологичными штаммами [149]. Ускользание HCV от иммунного надзора реализуется прежде всего путем непрерывного обновления его антигенной структуры. При этом HCV воспроизводит себя не в каком-либо одном антигенном варианте, «диком» или «мутантном», а в целой серии близких, но иммунологически разграничиваемых штаммов [166,183,189].

Способность HCV ускользать из-под иммунного надзора определяет возможность многолетнего, практически пожизненного персистирования вируса. В течении этой инфекции также можно выделить стадии: острая стадия (ограниченная 6 - месячным сроком), хроническая стадия (многие годы может протекать бессимптомно) и стадия реактивации (клинически манифестная стадия - симптомокомплекс хронического гепатита, внепеченочные проявления, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома) [51,199].

Жалобы больных хроническим гепатитом С немногочисленны, ведущим симптомом является общая утомляемость, иногда также отмечаются боли в области правого подреберья и диспептические расстройства. При клиническом обследовании обнаруживаются гепато- и спленомегалия [39].

Субклинические варианты острого гепатита С в основном остаются нераспознанными. Обнаружение РНК методом ПЦР подтверждает активность инфекционного процесса. Из антител первыми появляются анти-HCVcore, сначала класса IgM, затем класса IgG. Это происходит через 15-20 недель после заражения [3]. Повышение уровня аминотрансфераз служит основанием для целенаправленного обследования больного. В латентную стадию, которая может протекать 10-20 лет, может периодически определяться РНК HCV, выявляются антитела к HCV класса IgG, при этом антитела класса IgM, как правило, отсутствуют [185]. В стадии реактивации HCV определяется высокая вирусная нагрузка РНК HCV, из антител определяются антитела к HCV классов IgG и IgM, с преобладанием IgM [3].

В 40-45% случаев хронического HCV гепатита регистрируются внепеченочные проявления заболевания [120]. Считается доказанным, что смешанная криоглобулинемия ассоциирована с гепатитом С [120,164]. Из других внепеченочных проявлений известны: эндокринные (гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит), гематологические (тромбоцитопения, лимфомы, апластическая анемия), поражения слюнных желез и глаз, кожные проявления (узловатая эритема, порфирия), нейромышечные проявления, поражения почек (гломерулонефрит), ревматические (узелковый периартериит) и другие [43,120,124,164,174,220].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что у 10-20% больных, инфицированных HBV, выявляется HCV, а у 2-10% больных, имеющих антитела к HCV, обнаруживаются маркеры HBV [4,62]. Коинфекция вызывает более выраженные гистологические изменения печени и клинические проявления, чем при инфекции HBV только [151]. При асимптомной HBV инфекции присутствие HCV инфекции играет определяющую роль в гистологической картине гепатита [117].

1.5.3. Клинические проявления хронического вирусного гепатита

Для хронического гепатита свойственен полиморфизм клинических проявлений - от минимальных до выраженных. Наиболее частыми симптомами

хронического вирусного гепатита являются неспецифические признаки – слабость, утомляемость, недомогание (у 67% больных), которые затрудняют своевременное распознавание болезни [39]. При этом печень, оставаясь безболезненной, может быть увеличена в размерах. Гепатомегалия является наиболее постоянным, часто единственным клиническим признаком патологии печени. У меньшей части больных увеличение печени сопровождается и увеличением селезенки [52]. Неопределенные боли в верхней половине живота отмечают 65% больных [39]. У подавляющего большинства больных хронический гепатит протекает без желтухи, только в 7% случаев может наблюдаться повышение уровня билирубина [39]. Также наблюдаются миалгии, артралгии, кожные высыпания. Лихорадка, появление печеночных знаков (звездочек, пальмарной эритемы), тошнота, анорексия, похудание развиваются чаще при тяжелом течении заболевания или при обострениях [196].

Сегодня достаточно хорошо изучены внепеченочные проявления при HBV и HCV инфекции. Они, так или иначе, связаны с образованием и отложением в тканях иммунных комплексов [172], которые в свою очередь составлены преимущественно из поверхностного антигена (при HBV инфекции) и соответствующих антител, но могут содержать и полные вирионы [52]. Могут быть и комплексы, в состав которых входят сердцевинный антиген и HBeAg [52, 148]. При хроническом гепатите В ДНК вируса постоянно обнаруживается в лимфоидных клетках, эпителии желчных протоков, поджелудочной железе, почках, коже и других органах.

Клиническими проявлениями наиболее частых внепеченочных поражений при хроническом вирусном гепатите считают: артрит, узелковый полиартериит, гломерулонефрит (мембранозный или мембрано – пролиферативный), ревматическая полимиалгия, вторичные смешанные криоглобулинемии [2, 44, 120, 124, 174].

О хроническом активном гепатите можно сделать вывод чаще лишь на основании лабораторных исследований. Энзимные тесты, показатели обмена билирубина позволяют оценить степень выраженности цитолиза гепатоцитов. Наиболее частым маркером обострения служит повышение аланинаминотрансферазы [52] и аспартатаминотрансферазы. Повышение

уровней щелочной фосфатазы (при отсутствии патологии костей, опухолей и ряда других причин), а также гаммаглутамилтранспептидазы в большей степени является признаком холестаза [196]. Повышение уровня ЛДГ более характерно для острой фазы инфекционного гепатита, между тем при хронических гепатитах активность фермента редко оказывается повышенной [23].

1.5.4. Морфологические изменения при хронических вирусных гепатитах

Морфологическое исследование биоптатов печени необходимо для клинического диагноза и проведения дифференциальной диагностики с другими поражениями печени. Морфологические признаки хронического гепатита В можно разделить на неспецифические и специфические.

Неспецифические признаки включают в себя: гидропическую дистрофию гепатоцитов (до баллонной), ацидофильные тельца (тельца Каунстльмена или апоптозные тельца), очаги некроза гепатоцитов (включая все его варианты – центрлобулярные, перипортальные, порто-портальные, порто-центральные), лимфогистиоцитарную инфильтрацию, фиброз портальных трактов, а также и более обширный фиброз. К специфическим признакам хронического HBV гепатита относят: наличие «матовостекловидных» гепатоцитов (морфологический показатель наличия HBsAg) и «песочного ядра» (морфологический показатель наличия HBcAg) [49,188].

Для хронического HCV гепатита не существует специфических морфологических признаков. Для него наиболее характерным является сочетание жировой и гидропической дистрофии с преобладанием жировой (HCV имеет тропность к нейтральному жиру), наличие телец Каунстльмена, содержащих фрагментированные ядра, очагов некроза, лимфоцитарная инфильтрация в портальных трактах и интралобулярно, пролиферация синусоидальных клеток, повреждение и пролиферация желчных протоков [49,119,188].

При минимальной гистологической активности хронического вирусного гепатита, воспаление может быть ограничено только перипортальной зоной с

инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами, иногда плазматическими клетками и редко нейтрофилами и эозинофилами. Агрегации лимфоцитов в портальных трактах часто встречаются при гепатите С, при этом архитектура печеночной ткани часто сохранена. Высокая активность гепатита приводит к формированию мостовидных некрозов и фиброза (сначала в портальных трактах, затем в перипортальной зоне, затем формируются септы – мостовидные фиброзы).

Синдром холестаза может появляться при гепатитах различной этиологии. Морфологические признаки холестаза зависят от его выраженности, длительности и причины. Характерно скопление желчи в дилатированных желчных канальцах, часть этой желчи фагоцитируется Купферовскими клетками. Капельки желчного пигмента аккумулируются гепатоцитами, цитоплазма которых становится похожей на пену («пенистая дегенерация») [188]. Стаз желчи вызывает пролиферацию канальцевого эпителия, портальные поля расширены, инфильтрированы преимущественно макрофагами и лимфоцитами, но встречаются также нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты [49,188].

Для оценки морфологических изменений при хронических гепатитах применяют полуколичественные показатели, рассчитанные по индексу Кноделля [145], с оценкой степени фиброза печени по Десмету [96].

Таким образом, хронические вирусные гепатиты имеют широкое распространение в популяции, могут протекать без ярких клинических манифестаций и поэтому быть недиагностируемыми. Однако чрезвычайно важно то, что эти заболевания имеют склонность к хроническому прогрессирующему течению с формированием тяжелых, зачастую необратимых изменений в печени. В силу указанных причин вирусные гепатиты обязательно рассматриваются при дифференциальной диагностике любого поражения печени, а также в качестве причины хронизации и прогрессирования патологического процесса в печени.

В заключение необходимо отметить, что поражение печени у больных БЛ получило к настоящему времени незаслуженно мало внимания со стороны исследователей. Остаются плохо изученными многие его аспекты. Не

проводилось тщательного отслеживания динамики ведущих биохимических параметров, свидетельствующих о повреждении печени, у больных Лайм-гепатитом после окончания этиотропного лечения. Морфологическая оценка изменений печени у больных БЛ проведена в единичных работах и не смогла дать им подробной характеристики.

Совершенно не разработаны вопросы дифференциальной диагностики Лайм-гепатита, в частности, с хроническими вирусными гепатитами. Не существует данных об особенностях течения Лайм-гепатита у больных на Среднем Урале, в то время как есть работы, свидетельствующие о существовании зависимости течения поражения нервной системы и опорно-двигательного аппарата при БЛ от географической зоны [5,150].

До сих пор не получил ответа вопрос, может ли Лайм-гепатит протекать хронически, с поздними проявлениями, как это описано в отношении кожи (хронический акродерматит), суставов (хронический артрит) и хронического нейроборрелиоза. Имеющиеся в литературе сведения дают больше данных против этого предположения. Если это подтвердится, тогда необходим поиск факторов риска и причин длительного сохранения повышения уровня показателей функциональных проб печени у больных, перенесших Лайм-гепатит и успешно леченных антибиотиками в отношении других признаков БЛ.

Особого внимания заслуживает проблема возможной одновременной инфицированности вирусом гепатита и *B. burgdorferi* s.l. Такая вероятность отнюдь не мала, учитывая высокую распространенность в популяции, в том числе и в Свердловской области, вирусных гепатитов, а также высокую заболеваемость в сезон активности клещей болезнью Лайма. Особенности патогенеза и клиники вирусных гепатитов делают их кандидатами номер один на роль причинных агентов выявленных поражений печени в популяции. Следовательно, при диагностике Лайм-гепатита необходимо проводить дифференциальную диагностику с вирусными гепатитами, а также рассматривать их как возможный фактор риска развития поражения печени при БЛ и причину неудач лечения антимикробными препаратами.

Все перечисленное делает целесообразным проведение комплексного клинико-морфологического исследования поражения печени у

больных БЛ в эндемичном регионе Среднего Урала с одновременным изучением у них других возможных причин развития нарушений показателей функциональных проб печени, в частности, признаков хронического вирусного гепатита и проведением дифференциальной диагностики с последним.

Глава II.

Методы исследования и клиническая характеристика анализируемых групп больных

Для решения задач исследования, включавших клинимоρφологический анализ поражения печени у больных БЛ на Среднем Урале и сравнение полученных данных с данными по больным хроническими гепатитами вирусной этиологии, нами использовались следующие методы: клинический осмотр и наблюдение, лабораторные и инструментальные методы, морфологическое исследование биоптатов печени, а также статистические методы анализа полученных результатов.

Работа осуществлялась с 1996 по 1999 г.г. на кафедре пропедевтики внутренних болезней (зав. – доктор мед. наук профессор В.А. Шалаев) Уральской государственной медицинской академии (ректор – академик АЕН РФ, профессор А.П. Ястребов) и в областном гепатологическом центре на базе областной клинической больницы N1 г. Екатеринбурга (гл. врач – засл. врач Российской Федерации Е.В. Самборский). На проведение исследования получено согласие этического комитета ОКБ N 1 (протокол N4 от 10.10.1997г).

II.1. Методы отбора больных в исследование и критерии диагноза

Больные отбирались из контингента лиц, направленных на консультативный прием в областной центр природноочаговых инфекций ОКБ N1 (руководитель центра – Л.И. Волкова). В работу включены только больные с достоверным диагнозом БЛ в течение первых недель от начала заболевания. Диагноз выставлялся на основании обнаружения у больного при осмотре типичной мигрирующей эритемы, являющейся патогномоничным признаком ранней БЛ [201].

За типичную мигрирующую эритему принимали пятно, появляющееся на месте присасывания клеща в пределах одного месяца, диаметром не менее 5 см, имеющее тенденцию к центробежному росту и формированию кольца. При отсутствии первичной мигрирующей эритемы на месте присасывания клеща, за признак БЛ принимались вторичные эритемы, имевшие те же клинико-эпидемиологические характеристики, но появлявшиеся на отдаленных от места укуса клеща участках тела.

Для диагностики заболевания в случае появления мигрирующей эритемы, согласно рекомендациям совещания ВОЗ по Лайм-боррелиозу [58], обнаружение антител к *B.burgdorferi s.l.* не было обязательным, поскольку в течение первого месяца от развития симптомов заболевания больной может быть серонегативным, а мигрирующая эритема является патогномоничным симптомом острого периода БЛ [187]. По этой же причине больные безэритематозной формой БЛ не включались в данное исследование, поскольку, в этом случае диагностика БЛ была бы затруднительна в интересующие нас сроки заболевания.

Критериями исключения больных из исследования были:

1.Наличие в анамнезе перенесенного гепатита любого происхождения либо указаний на регистрировавшееся ранее повышение уровня трансаминаз.

2.Злоупотребление алкоголем.

3.Наличие гастроэнтерологической патологии в анамнезе (заболевания желчевыводящих путей, панкреатиты, язвенная болезнь, паразитарные заболевания).

4.Прием гепатотоксичных препаратов, назначенных по поводу какого-либо другого заболевания (антибиотиков, противотуберкулезных препаратов, амидопирин и других) не ранее, чем за 3 месяца до включения в исследование.

Согласно приведенным критериям, диагноз острой БЛ был выставлен 84 чел. Для выявления поражения печени всем больным, включенным в исследование, проводили биохимический анализ крови (билирубин, аспартаттрансаминаза, аланинтрансаминаза, щелочную фосфатазу, гаммаглутамилтранспептидаза, лактатдегидрогеназа, тимоловую пробу, общий

белок сыворотки крови и фракции). Больные с отклонениями указанных параметров, подвергались тщательному клинико-лабораторному, инструментальному исследованию. Пациентам со значительным превышением уровня трансаминаз (более 5-ти норм), либо с сохранением повышенного уровня трансаминаз более 4 месяцев проводилось морфологическое исследование биоптата печени. Контрольную группу составляли 40 больных БЛ без признаков поражения печени.

Диагноз Лайм-гепатита выставлялся при выявлении у пациента с достоверной БЛ уровня трансаминаз, превышающего норму, с нормализацией их после или на фоне проведения этиотропного лечения БЛ при исключении хронического вирусного гепатита.

Группу сравнения составили больные хроническими вирусными гепатитами В, С и В+С, которые были набраны из числа больных, наблюдающихся в областном гепатологическом центре на базе Областной клинической больницы N1. Основным принципом включения больных в исследование было создание одинаковых по числу групп пациентов с гепатитами В, С и В+С.

Диагноз хронического вирусного гепатита ставился на основании следующих показателей:

- данных биохимического исследования крови (сохраняющийся повышенный уровень трансаминаз в течение не менее 6 месяцев),
- положительных результатов серологического исследования сыворотки крови больных на маркеры вирусных гепатитов,
- положительных результатов реакции ПЦР на определение ДНК и РНК вирусов гепатита В и/или С сыворотки крови,
- данных морфологического исследования биоптата печени, подтверждающих наличие хронического активного гепатита, оцененного по индексу гистологической активности Knodell от 4 и более баллов [145].

Так как все больные с хроническими вирусными гепатитами не имели желтухи в анамнезе (то есть, вероятно перенесли безжелтушные формы острого инфекционного гепатита), в исследование включались только больные, у которых повышенный уровень трансаминаз регистрировался на

протяжении не меньше, чем на протяжении шести месяцев. Сохраняющаяся активность гепатита на протяжении 6 месяцев позволяет считать его хроническим [49]. Это позволило достоверно исключить больных, которые на момент исследования имели острую форму безжелтушного острого вирусного гепатита.

Критериями исключения больных из данной группы являлись:

1. Наличие данных, подтверждающих инфекцию вируса гепатита дельта.
2. Наркомания (употребление наркотиков в течение последних 8 месяцев) и алкоголизм.
3. Клинико-морфологические признаки цирроза печени.
4. Наличие указаний в анамнезе на какую-либо другую патологию желчевыводящих путей (описторхоз, желчекаменная болезнь).
5. Упоминание в анамнезе или обнаружение при осмотре желтухи любого происхождения.

Лица старше 60 лет также не включались в исследование, так как больным такого возраста проводить морфологическое исследование печени было нецелесообразно.

Согласно приведенным критериям, в группу больных хроническими вирусными гепатитами вошло 50 чел.

II.2 Клиническая характеристика анализируемых групп больных

Всего в исследование было включено 84 больных БЛ. Из них было 32 мужчины (38,1 %) и 52 женщины (61,9%). Возрастно-половая характеристика больных БЛ приведена в табл.2. Из таблицы видно, что среди заболевших преобладали женщины. Анализ возрастно-полового состава выявил низкое число заболевших в возрасте до 20 лет и сравнительно высокий процент женщин старше 40 лет по сравнению с мужчинами этого же возраста ($p < 0,05$). Эти показатели соответствуют данным других исследований, свидетельствующих о преобладании женщин и пожилых людей среди больных БЛ [50].

Таблица 2

Возрастно-половая характеристика больных болезнью Лайма

Возрастные группы	Мужчины	Женщины
16 – 20 лет	1 (1,2%)	4 (4,8%)
21 – 30 лет	4 (4,8 %)	6 (7,1%)
31 – 40 лет	8 (9,5%)	8 (9,5%)
41 – 50 лет	7 (8,3 %)	16 (19,1%)
51 – 60 лет	8 (9,5 %)	10 (11,9%)
61 год и старше	4 (4,8 %)	8 (9,5%)
Всего	32 (38,1%)	52 (61,9%)

У всех больных БЛ началу заболевания предшествовал укус клеща. Инкубационный период составлял от 2 до 27 дней (в среднем $9,8 \pm 6,1$ дня). Первым симптомом заболевания у 71 больного (84,5%) явилась мигрирующая эритема, у остальных 13 больных (15,5%) заболевание началось с лихорадки с последующим появлением МЭ.

В табл.3 приведен спектр клинических проявлений БЛ среди анализируемых больных. У всех больных наблюдалась первичная мигрирующая эритема, так как она была критерием включения больных в исследование. Первичная мигрирующая эритема (МЭ) представляла собой центробежно растущую эритему, появившуюся вокруг места присасывания клеща, обозначенного эпидермальным дефектом. При осмотре МЭ имела цианотично-красный оттенок и была горячей на ощупь. Форма ее была овальной или круглой. Размеры на момент осмотра варьировали от 3 см до 25 см (в среднем – $5,3 \pm 4,6$ см). В некоторых случаях пятно было умеренно болезненно при пальпации. У части больных оно несколько возвышалось над поверхностью кожи. У 11 (13,1%) больных была зарегистрирована кольцевидная эритема, когда наблюдалась зона просветления, разделявшая очаг на две части.

Таблица 3

Клинические проявления болезни Лайма у 84 больных,
включенных в исследование.

Клинические признаки	Частота (%)
Первичная мигрирующая эритема	84 (100,0%)
Вторичная мигрирующая эритема	2 (2,4%)
Синдром инфекционного токсикоза	69 (82,1%)
Поражение нервной системы (полирадикулонейропатия)	5 (6,0%)
Лайм-кардит	3 (3,6%)
Поражения опорно-двигательного аппарата (Лайм-артрит, арталгии, миалгии, миозиты)	14 (16,7%)

При этом ширина блекло-розовой или розово-синюшной части сохранялась в пределах 2-4 см, а внутренний диаметр мог достигать 25 см. Эти виды эритемы отражают различные стадии одного процесса и соответствуют описаниям этого типичного кожного синдрома БЛ [25,77].

Вторичные эритемы наблюдались у 2 (2,4%) больных. Их количество было две и пять. По форме и цвету они повторяли первичную МЭ, но располагались на других участках, чаще на туловище. Размеры были небольшими и колебались от 3,0 до 8,0 см в диаметре.

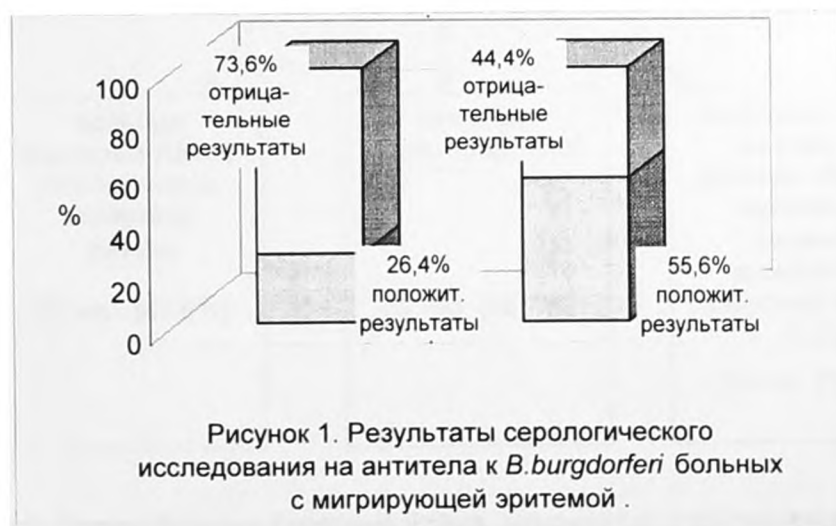
У 69 (82,1%) больных наблюдались симптомы инфекционного токсикоза, включавшие в себя головную боль, лихорадку, ознобы, общую слабость, потливость, недомогание, быструю утомляемость и сонливость. Лихорадка чаще была субфебрильной (у 57 больных – 67,9%), и продолжалась от 1 до 5 дней.

Поражение опорно-двигательного аппарата, включая артрит, артралгии, миалгии, миозиты, наблюдалось у 14 больных (16,7%). Из них у пяти больных

наблюдались упорные боли в мышцах, ближайших к месту присасывания клеща. Еще у пяти (5,9%) больных в первую неделю заболевания отмечены боли в суставах, ближайших к месту присасывания клеща, у одного (1,2%) больного наблюдались признаки миозита в мышце, близкой к месту укуса клеща, и у трех женщин (3,6%) наблюдались признаки моноартрита с вовлечением коленного или голеностопного сустава.

Такой признак БЛ, как Лайм-кардит, наблюдался крайне редко (у 3 больных - 3,6%). У всех этих больных признаки поражения сердца были зарегистрированы на ЭКГ (у одного больного - а-в блокада первой степени, у второго больного – снижение сегмента ST и снижение зубца Т и еще у одного больного - неполная блокада правой ножки пучка Гиса). Все они исчезли после курса этиопропной терапии.

Другие проявления БЛ, такие как поражения центральной нервной системы, невриты черепно-мозговых нервов, поражения органа зрения, синдром Баннварта не наблюдались, возможно потому, что в анализ включался только амбулаторный контингент больных, а также больные в ранние сроки заболевания.



У 66 (78,6%) больных БЛ проводилось серологическое исследование

сыворотки крови на наличие антител к *B.burgdorferi s.l.*, у всех оно осуществлено в сроки до 4-5 недель со дня начала заболевания. Результаты приведены на рис.1. Из 53 (63,1%) больных, обследованных на наличие антител к *B.burgdorferi s.l.* методом нРИФ, у 14 (26,4%) обнаружены диагностические титры антител при взаимодействии с поливалентным конъюгатом (1:80 и выше). Из 18 (27,3%) больных, обследованных методом ИФА, диагностический уровень антител был обнаружен у 10 (55,6%), из них антитела класса IgM к *B.burgdorferi s.l.* у 4-х (22,2%) и класса IgG - у 8 (44,4%) больных (у двух пациентов наблюдались и IgM, и IgG антитела).

Для исключения хронического вирусного гепатита всем 84 больным БЛ было проведено исследование на маркеры вирусного гепатита. В результате была выделена группа больных с микст-инфекцией БЛ и хроническим вирусным гепатитом, состоящая из 14 чел.

Таким образом, все больные БЛ, включенные в исследование разделились на 3 группы (рис.2):

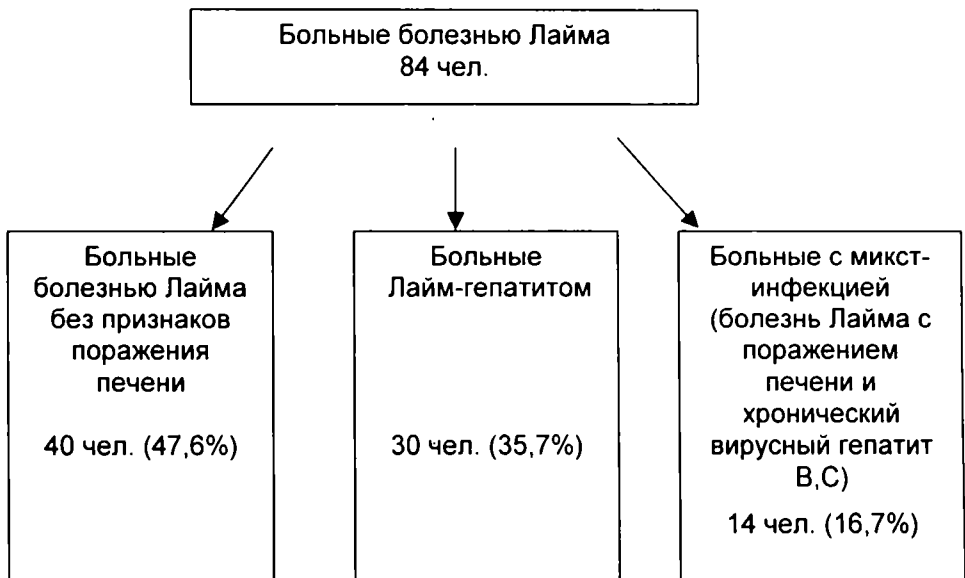


Рисунок 2. Группы больных болезнью Лайма, включенные в исследование.

В группу больных хроническими вирусными гепатитами было включено 50 больных. Из них мужчин было 28 (56,0 %) и женщин 22 (44,0%). Возрастно-половая характеристика больных хроническими вирусными гепатитами приведена в табл. 4.

Таблица 4

Возрастно-половая характеристика больных хроническими вирусными гепатитами.

Возрастные группы	Мужчины	Женщины
16 – 20 лет	5 (10,0%)	1 (2,0%)
21 – 30 лет	11 (22,0%)	5 (10,0%)
31 – 40 лет	8 (16,0%)	9 (18,0%)
41 – 50 лет	2 (4,0%)	4 (8,0%)
51 – 60 лет	2 (4,0%)	3 (6,0%)
60 лет и старше	-	-
Всего	28 (56,0%)	22 (44,0%)

Довольно большая доля мужчин в возрасте до 30 лет связана с тем, что частота употребления наркотических средств в анамнезе среди мужского населения выше, чем среди женского (из 16 мужчин в возрасте до 30 лет наркотики употребляли 11 человек (68,8%), из 6 женщин того же возраста в анамнезе употребление наркотиков было только у одной (16,7%).

Пути заражения вирусами гепатитов удалось определить далеко не у всех больных. Так, можно с высокой долей вероятности предполагать, что у 18 чел. (36,0%) заражение произошло при внутривенном употреблении наркотических средств, еще 7 чел. (14,0%) имели какие-либо оперативные вмешательства в анамнезе, у 2 (4,0%) больных острый вирусный гепатит перенесли члены семьи, проживающие в одной квартире с больным, и одна пациентка является медицинским работником (медсестра). Пути заражения остальных 22 больных (44,0%) остаются неизвестными.

В табл.5 приведены клинические проявления хронического вирусного гепатита у включенных в исследование больных.

Таблица 5

Клинические проявления хронического вирусного гепатита у 50 больных, включенных в исследование.

Клинические признаки	Частота (%)
Общая слабость	47 (94,0%)
Боли или тяжесть в правом подреберье	31 (62,0%)
Субфебрилитет	9 (18,0%)
Увеличение печени	29 (58,0%)
Увеличение селезенки	7 (14,0%)
Диспептические расстройства	23 (46,0%)
Снижение веса	11 (22,0%)
Внепеченочные проявления (гломерулонефрит)	2 (4,0%)
Артралгии	1 (2,0%)
Отсутствие жалоб	3 (6,0%)

Таким образом, наиболее частыми клиническими проявлениями хронического гепатита были слабость, боли и тяжесть в правом подреберье, увеличение печени. Из внепеченочных проявлений у двух мужчин (4,0%) был хронический гломерулонефрит, смешанный вариант, развившийся на фоне хронической инфекции двумя вирусами (В+С).

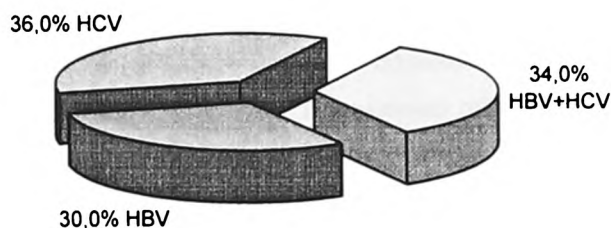


Рисунок 3. Распределение больных хроническим гепатитом по этиологическим агентам: В, С, В+С

На рис.3 указаны, пропорции больных хроническими вирусными гепатитами, вызванными различными возбудителями. Распределение больных хроническим гепатитом В, С, В+С было примерно одинаковым, что соответствовало методике отбора больных в исследование.

II.3 Методы исследования

При включении больного в исследование на него заводилась специально разработанная автором карта наблюдения, в которую заносились паспортные данные, эпидемиологический анамнез, жалобы, результаты физического обследования, лабораторных и инструментальных методов в динамике наблюдения, данные биопсии печени. Больные БЛ, имевшие при первом исследовании повышение уровня трансаминаз, и/или билирубина, осматривались в динамике с одновременным контролем стандартных лабораторных данных: уровня билирубина и трансаминаз, щелочной фосфатазы, которое повторяли сразу по окончании курса этиопропной терапии, через 3-4 мес. и через 8 мес. после окончания антибактериального лечения. Продолжительность наблюдения за больными БЛ с выявленными изменениями в биохимических показателях сыворотки крови составила от 4 до 14 мес. (в среднем – $6,86 \pm 3,1$ мес.).

В острый период все больные БЛ с впервые выявленными изменениями в биохимических показателях сыворотки крови получали различные общепринятые схемы антибактериальной терапии. По результатам этиопропного лечения больных БЛ с изменениями биохимических показателей делили на две группы: 1) больные, у которых показатели функциональных проб печени полностью нормализовались, 2) больные, у которых изменения показателей сохранялись. Кроме того, в динамике оценивались и клинические проявления БЛ. Пациенты, у которых после лечения симптомы заболевания исчезали полностью и при дальнейшем наблюдении не появлялись вновь, считались полностью выздоровевшими.

Поскольку серологические методы диагностики БЛ могут давать как ложно-положительные, так и ложно-отрицательные результаты, которые

наиболее вероятны после проведения этиотропного лечения [29], их данные при оценке исходов БЛ во внимание не принимались.

Все больные консультированы врачом центра природноочаговых инфекций И.Ю. Аношиной, часть больных консультирована докт. мед. наук профессором О.М. Лесняк, диагноз нейроборрелиоза выставлялся невропатологом ОКБ N1 Е.Л. Туровой.

Всем больным Лайм-гепатитом сразу после исследования показателей функциональных проб печени была назначена антибиотикотерапия. Выбор препаратов, дозировки и продолжительность лечения определялись врачом центра природно-очаговых инфекций ОКБ N1. Эти данные приведены в табл.6.

Таблица 6

Антибактериальные препараты, их дозы и продолжительность лечения больных болезнью Лайма с признаками поражения печени

Схема антибиотикотерапии	Количество больных
доксциклин 200 мг/сут. 14 дней	21 (47,7%)
доксциклин 200 мг/сут 21 день	9 (20,5%)
миноциклин 200 мг/сут 14 дней	5 (11,4%)
миноциклин 200 мг/сут 21 день	4 (9,1%)
амоксциллин 2г/сут 14 дней	4 (9,1%)
цефуроксим 4г/сут в/м 10 дней	1 (2,3%)
Всего	44 (100,0%)

Большинство больных (68,2%) получали лечение доксициклином в дозе 200 мг в сутки в течение 14-21 дней. Парентеральное лечение цефуроксимом получил только один больной, у которого была высокая лихорадка, сохранявшаяся до начала лечения 1,5 недели. В целом,

продолжительность лечения зависела от тяжести внепеченочных проявлений БЛ

На всех больных хроническим вирусным гепатитом, включенных в исследование, также заводилась карта наблюдения, в которую также заносились паспортные данные, эпидемиологический анамнез, результаты физикального обследования, предыдущих лабораторных обследований (включая ИФА и ПЦР), данные биопсии печени. Кроме того, в картах фиксировалась информация о проводимом противовирусном лечении, его переносимости и результатах. Осмотр и наблюдение больных хроническими вирусными гепатитами также осуществлялись автором.

Обе группы больных, включенных в исследование (с болезнью Лайма и с хроническими вирусными гепатитами), обследовались по единому плану. Помимо общепринятых лабораторных тестов, таких как общие клинические анализы крови и мочи, в исследовании использовался ряд других лабораторных тестов.

Серологическую диагностику на присутствие антител к *B.burgdorferi* s.l. в сыворотке крови проводили в обеих группах больных с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ) Кунса в модификации В.Н. Крючечникова и С.В. Щербакова [40] и иммуноферментного анализа (ИФА). В нРИФ использовали корпускулярный антиген *Borrelia afzelii*, приготовленный в лаборатории переносчиков инфекций Института эпидемиологии и микробиологии РАМН им. Н.Ф.Гамалеи. Тесты выполнялись в иммунологической лаборатории ОКБ N1 зав. лабораторией З.И. Соколовой. Диагностическими считали титры антител с поливалентной сывороткой 1:80 и выше, IgG антител - 1:40 и выше, IgM антител – 1:20 и выше [16]. Постановку нРИФ проводили согласно Методическим указаниям по эпидемиологии, диагностике, клинике и профилактике болезни Лайма [40].

Методом ИФА у части больных выявляли специфические антитела в сыворотке крови с использованием очищенного жгутикового антигена *B.burgdorferi* с молекулярной массой 41 kDa. Использовались тест-системы фирмы "DAKO" (Дания) (Code-N.K416). Для установления верхней границы нормы в ИФА исследовали сыворотки доноров. Во время каждого

исследования за пограничный уровень оптической плотности при длине волны 405 нм принимали 2 стандартных отклонения от средней оптической плотности 6 нормальных контрольных сывороток, находящихся на этой же плашке. Эти сыворотки реагировали идентично 50 нормальным сывороткам, протестированным ранее. Результаты ИФА для IgG и IgM антител к *B.burgdorferi s.l.* в соответствии с инструкцией, приложенной к тест-системам, делили на 5 групп: отрицательные, пограничные, положительные, высоко положительные и очень высоко положительные. Исследование сывороток в ИФА проводилось врачом канд. мед. наук В.Г. Мельниковым в вирусологической лаборатории (зав. лабораторией – Е.А.Андреева) городского центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка г. Екатеринбурга (главный врач - доктор мед. наук Я.Б. Бейкин).

Показанием для исключения микст-инфекции с клещевым вирусным энцефалитом у больных БЛ было повышение температуры тела. Сыворотки этих больных были дополнительно исследованы в ИФА с антигеном вируса клещевого энцефалита на тест-системах Екатеринбургского НИИ вирусных инфекций (директор - докт. мед. наук проф. Н.П. Глинских). Результаты считали положительными при обнаружении IgM антител к вирусу клещевого энцефалита или нарастании титра IgG антител [127].

Биохимические показатели определялись в лабораторном отделении ОКБ N1 (зав. отделением - В.В. Беспалова, научный руководитель – докт. мед. наук профессор В.В. Базарный). Уровень АСТ, АЛТ, гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы определялся на анализаторе Ciba -Corning Express Peus с использованием реагентов Raichem согласно инструкции фирмы-производителя (нормы АСТ- до 45 ед/л, АЛТ - до 45 ед/л, щелочная фосфатаза – до 240 ед/л, гаммаглутамилтранспептидаза – от 4 до 55 ед/л, лактатдегидрогеназа – от 71 до 151 ед/л).

Так как на сегодняшний день вирусы гепатита В и С играют важнейшую роль в возникновении заболеваний печени, сыворотка всех больных БЛ, включенных в исследование, с признаками поражения печени и без них, а также больных хроническими вирусными гепатитами исследовалась на маркеры

вирусных гепатитов В и С (HBsAg, антитела к HBsAg, HBeAg, антитела к HBeAg, антитела к HBcor класса IgM, антитела к HBcor класса IgG, антитела к HCV и антитела к HDV) в иммуноферментном анализе (ИФА) с использованием диагностических тест-систем научно-производственного объединения «Диагностические системы» г.Нижний Новгород. Учет результатов проводился спектрофотометрически в соответствии с инструкцией производителя. Аналитическая чувствительность данной тест-системы для обнаружения поверхностного антигена вируса гепатита В составляет 100-200 пг HBsAg на мл сыворотки, что соответствует 3×10^5 вирусных частиц на 1 мл. Исследование проведено в серологической лаборатории ОКБ N1 врачом С.Я.Маларевой.

Исследование сывороток крови на присутствие ДНК вируса гепатита В методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилось всем больным с хроническим вирусным гепатитом В и больным БЛ с признаками поражения печени и маркерами персистенции вируса или его репликации, а на РНК вируса гепатита С - всем больным хроническим гепатитом С и больным группы БЛ с признаками поражения печени с определяющимися антителами к вирусу С. ПЦР исследование осуществлялось на базе иммунологической лаборатории лабораторного отделения Областной клинической больницы N1 (зав. лабораторией - З.И.Соколова) с использованием диагностических наборов и аппаратуры фирмы «Литех» ПОЛИГЕП В и ПОЛИГЕП С.

Всем включенным в работу больным с Лайм-гепатитом для исключения патологии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате Sonoace 4800 фирмы Medison в отделении функциональной диагностики ОКБ N 1 врачом Л.Я. Мезенцевой (зав. отделением – Э. Л. Вейцман).

Чрезкожная пункционная аспирационная биопсия печени производилась автором после получения информированного согласия больного под местной анестезией 1% новокаином в области 9-ого межреберья справа по средне-аксиллярной линии с использованием игл для биопсии внутренних органов фирмы «Baxter» или иглы Menghini. Перед биопсией всем больным

делали УЗИ печени, исследовалась коагулограмма, определялась группа крови. После биопсии больные сутки находились под наблюдением дежурного врача. Биопсия печени произведена всем больным хроническими вирусными гепатитами, включенным в исследование, четырем больным БЛ с признаками поражения печени и шести больным БЛ в сочетании с хроническим вирусным гепатитом.

Гистологическое исследование полученных биоптатов проводилось в центральной научно-исследовательской лаборатории Уральской государственной медицинской академии (директор - д.м.н., профессор Г.Я.Липатов) младшим научным сотрудником Н.Б. Крохиной и в гистологической лаборатории Областного патологоанатомического бюро (директор - доцент Е.С.Беликов) доцентом кандидатом мед. наук Л.Н.Зайцевой. Материал фиксировался 10% нейтральным формалином, изготавливались парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофусцином по Ван-Гизону, спирт-орсеином по Шиката и по методу Шморля на липофусцин, а также у двух больных с явлениями холестаза - по методу Босма-Стейнера азотнокислым серебром.

У больных с хроническими формами гепатита морфологическая оценка давалась в соответствии с индексом гистологической активности Knodell, значения которого приведены в табл.7.

Таблица 7

Индекс гистологической активности по *Knodell* (цит. по [145]).

<i>Компонент гистологической активности</i>	<i>Баллы</i>
Перипортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные	От 0 до 10
Внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов	От 0 до 4
Воспалительный инфильтрат в портальных трактах	От 0 до 4
Степень выраженности фиброза	От 0 до 4

При оценке индекса гистологической активности подсчитывалась сумма баллов по каждому из показателей табл.7. Полученные данные оценивались по суммарному количеству баллов, что соответствовало различной активности гепатита (табл.8).

Таблица 8

Соответствие индекса гистологической активности степени активности гепатита (цит. по [196]).

<i>Сумма баллов гистологической активности</i>	<i>Степень активности гепатита</i>
1-3	Хронический гепатит минимальной активности
4-8	Мягкий хронический гепатит
9-12	Хронический гепатит умеренной активности
13-18	Высокая активность хронического гепатита

Индекс гистологической активности не определяется при оценке гистологической картины острого гепатита [145,188], каковым является Лайм-гепатит.

Для более точной оценки степени давности хронического процесса в печени использовалась оценка степени фиброза в печеночной ткани в баллах по Desmet (табл.9). Указанный в морфологическом диагнозе гистологический индекс фиброза печеночной ткани позволяет предположить длительность воспалительного процесса. Так, цирроз требует, естественно, большей давности заболевания, чем слабый фиброз.

Таблица 9

Гистологический индекс фиброза по Desmet (цит. по [96]).

<i>Индекс фиброза (баллы)</i>	<i>Описание</i>
0	Отсутствие фиброза
1	Слабый фиброз
2	Умеренный фиброз
3	Тяжелый фиброз
4	Цирроз

Поскольку при анализе полученных данных не было полной уверенности, что результаты имеют нормальное распределение, то при статистической обработке преимущество отдавалось непараметрическим методам. При сравнении количественных признаков в двух выборках использовался непараметрический метод дисперсионного анализа – критерий Манна–Уитни. При множественных сравнениях количественных признаков (в нескольких группах) применялся критерий Крускала – Уоллиса [9].

Анализ качественных признаков проводился с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность. При небольшом числе наблюдений или, если ожидаемые значения в любой из клеток таблицы сопряженности были меньше 5, применялся точный метод Фишера [9]. Достоверными считались отличия при уровне значимости $p < 0,05$ [15]. Согласно современным рекомендациям, в малых выборках результаты наблюдения приводились в виде таблицы первичных данных, а не в процентах [48]. Обработка материала проводилась на персональном компьютере GenuineIntel Pentium (r) II, Processor 32,0 МБ ОЗУ с использованием программы BIOSTAT и электронных таблиц EXCEL 7.0 (WINDOWS 98).

Таким образом, жесткие критерии отбора больных в исследование: достоверная БЛ, отсутствие указаний и даже подозрений на какую-либо

патологию гепато-билиарной системы и желудочно-кишечного тракта до момента присасывания клеща; а также современные методы исследования, включая гистоморфологическое исследование печени, и сравнение полученных результатов с группой больных хроническим вирусным гепатитом, основным кандидатом на дифференциальную диагностику с Лайм-гепатитом, составили тот дизайн исследования, который позволил дать клинико-морфологическую характеристику поражения печени у больных БЛ на Среднем Урале.

Глава III

Клинические и морфологические признаки поражения печени при Лайм-гепатите

III.1. Клинико-лабораторная характеристика Лайм-гепатита

В соответствии с приведенными в гл. II критериями, из 84 больных БЛ нами было отобрано 30 чел. с Лайм-гепатитом, у которых признаки поражения печени регистрировались уже в первые недели от начала заболевания. При этом ведущим признаком, позволившим заподозрить повреждение печени, было повышение уровня биохимических показателей при исследовании сыворотки крови. Возраст этих больных составил от 18 до 70 лет (средний возраст – $46,9 \pm 11,9$ лет). Более подробная возрастно-половая характеристика анализируемой группы приведена в табл. 10.

Таблица 10

Возрастно- половая характеристика больных Лайм-гепатитом
(n = 30)

Возрастные группы	Мужчины	Женщины
16 – 20 лет	1 (3,3%)	0
21 – 30 лет	0	1 (3,3%)
31 – 40 лет	2 (6,7%)	3 (10,0%)
41 – 50 лет	3 (10,0%)	6 (20,0%)
51 – 60 лет	1 (3,3%)	10 (33,3%)
60 лет и старше	1 (3,3%)	2 (6,7%)
Всего	8 (26,7%)	22 (73,3%)

Среди больных БЛ с повышенным уровнем трансаминаз и ряда других биохимических показателей крови преобладали женщины. Среди всех больных

40,0% составили женщины в возрасте 50 лет и старше. При сравнении табл.10 с табл.2 (гл.II) видно, что по полу и возрасту группа больных Лайм-гепатитом не отличалась от общей группы больных БЛ ($p=0,485$).

Клинические проявления болезни Лайма у больных с признаками поражения печени в сравнении с контрольной группой из 40 больных БЛ без поражения печени приведены в табл.11.

Таблица 11

Клинические проявления болезни Лайма у больных с поражением печени и без него

<i>Клинические признаки Лайм-боррелиоза</i>	<i>Частота (%) у больных без признаков поражения печени (n=40)</i>	<i>Частота (%) у больных с Лайм-гепатитом (n=30)</i>	<i>p</i>
Первичная мигрирующая Эритема	40 (100,0%)	30 (100,0%)	
Вторичная мигрирующая эритема	2 (2,4%)	0	
Синдром инфекционного токсикоза	34 (85,0%)	29 (96,7%)	нд
Поражение нервной системы	2 (5,0%)	3 (10,0%)	нд
Лайм-кардит	3 (7,5%)	0	
Поражения опорно-двигательного аппарата	6 (15,0%)	7 (23,3%)	нд

Из табл.11 видно, что частота основных клинических проявлений БЛ у больных с признаками поражения печени и без него была практически одинаковой. Так, это касалось поражения нервной системы, протекавшем в виде полирадикулонейропатии, и опорно-двигательного аппарата (Лайм-артрит, артралгии, миалгии, миозиты). Течение основного заболевания явилось причиной появления артралгий у 5 больных с Лайм-гепатитом (16,7%), моноартритов у 2 женщин (6,7%) - коленного и голеностопного суставов. Среди больных БЛ без признаков поражения печени со стороны суставов наблюдались проявления у 2 больных (5,0%): у одного больного моноартрит коленного сустава и у одного - боли в ближайшем к месту присасывания клеща суставе, у остальных 4 больных (10,0%) были миалгии.

Отсутствие у больных с поражением печени вторичной мигрирующей эритемы и Лайм-кардита скорее случайно и обусловлено малочисленностью групп. Синдром инфекционного токсикоза, включавший в себя повышение температуры тела, общую слабость, головную боль, потливость, недомогание, утомляемость, наблюдался у большей части больных обеих групп. Лихорадка чаще была субфебрильной, хотя у 12 чел. (14,3% от общей группы больных БЛ) температура достигала фебрильных цифр. Причем, в группе больных без признаков поражения печени фебрильная температура была у 5 чел. (12,5%), а в группе Лайм-гепатита - у 5 чел.(16,7%), то есть в обеих группах фебрильная лихорадка наблюдалась практически с одинаковой частотой ($p=0,735$). Еще 2 больных с фебрильной температурой наблюдались в группе больных с микст-инфекцией (БЛ и хронического вирусного гепатита), которая будет описана ниже. Ни у одного пациента исследуемой группы не было обнаружено клещевого энцефалита.

Таким образом, больные Лайм-гепатитом, не отличались от остальных больных ни по полу и возрасту, ни по проявлениям БЛ.

Все больные Лайм-гепатитом получили стандартную антибиотикотерапию, описанную в главе II. К концу лечения у всех нормализовалась температура тела, исчезли мигрирующая эритема, симптомы

поражения опорно-двигательного аппарата, головная боль, потливость, уменьшились неврологическая симптоматика и общая слабость.

Клинические проявления поражения печени у больных БЛ приведены в табл.12. Среди симптоматики наиболее часто встречались общая слабость и повышенная температура тела.

Периодические неинтенсивные боли в области правого подреберья без связи с движением и приемом пищи, а также тяжесть в правом подреберье наблюдались у одного больного (3,3%), у которого эти симптомы развились впервые. На фоне терапии антибиотиками у него исчезли эти жалобы.

Таблица 12

Спектр клинических симптомов поражения печени
в анализируемой группе из 30 больных Лайм-гепатитом

<i>Клинические признаки</i>	<i>Частота (%)</i>
Общая слабость	26 (86,7%)
Повышение температуры тела	29 (96,7%)
Боли или тяжесть в правом подреберьи	1 (3,3%)
Диспептические расстройства	0
Увеличение печени	0
Увеличение селезенки	0
Снижение веса	0
Отсутствие жалоб	1 (3,3%)

Таким образом, Лайм-гепатит протекал с минимальными клиническими проявлениями, практически без жалоб и объективной симптоматики.

Первое исследование функциональных проб печени проводилось у всех больных в дебюте заболевания до начала этиотропной терапии (от 1 до 45 дней от момента появления мигрирующей эритемы, в среднем – через $14,5 \pm 10,3$ дня). Определялся уровень билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гаммаглутамил-транспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ). Изменения именно этих показателей позволило определить у больного поражение печени. Число больных, у которых было обнаружено их повышение, показано в табл.13. На первом этапе исследования у больных Лайм-гепатитом чаще всего регистрировался повышенный уровень АЛТ (96,7%), за ним по частоте стояли ЛДГ (90,0%) и АСТ со Щф (66,7%), и реже всего изменялся уровень билирубина (и только непрямого).

У одного больного регистрировался повышенный уровень АСТ при нормальном уровне АЛТ. Ко времени окончания курса лечения антибиотиками у значительного числа больных (у 55,5%) измененные показатели нормализовались. При этом соотношение повышенных показателей было прежним: чаще всего повышенным оставался уровень АЛТ и ЛДГ, следующими по частоте были АСТ и Щф, и уже не определялся повышенный уровень билирубина.

При исследовании через 3-4 мес. доля больных с сохраняющимся повышенным уровнем АЛТ по-прежнему лидировала среди остальных лабораторных показателей, хотя и значительно снизилась в сравнении с первым исследованием ($p_{1,3} < 0,0001$). ЛДГ и АСТ по частоте, как и прежде, занимали второе и третье места соответственно. При последнем исследовании (через 8 мес.) только у одного больного сохранялся повышенный уровень АЛТ ($p_{1,4} < 0,0001$), и у одного был повышен уровень АСТ ($p_{1,4} < 0,0001$). При последнем исследовании сохранилось то же соотношение частоты изменений показателей (чаще всего повышался уровень АЛТ, АСТ и ЛДГ).

Уровень щелочной фосфатазы на первом этапе был исследован у 12 чел., и у 66,7% больных он был повышен. Данные изменения свидетельствуют о том, что у них имелись признаки повреждения гепатоцитов, в ряде случаев с

элементами холестаза. Число пациентов с повышенным уровнем щелочной фосфатазы значительно снизилось сразу по окончании лечения.

Таблица 13

Частота определения изменений отдельных функциональных проб печени у больных Лайм-гепатитом в разные сроки исследования

Лабораторные параметры	1-е исследование (до лечения)	2-е исследование (сразу по окончании лечения)	3-е исследование (через 3-4 мес.)	4-е исследование (через 8 мес.)
Аланинаминотрансфераза	n=30 29 (96,7%)	n=17 7 (41,2%) $p_{1,2}<0,0001$	n=25 6 (24,0%) $p_{1,3}<0,0001$ $p_{2,3}=nd$	n=24 1 (4,2%) $p_{1,4}<0,0001$ $p_{2,4}=0,005$ $p_{3,4}=nd$
Аспартатаминотрансфераза	n=30 20 (66,7%)	n=17 5 (29,4%) $p_{1,2}=0,018$	n=25 5 (20,0%) $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=nd$	n=24 1 (4,2%) $p_{1,4}<0,0001$ $p_{2,4}=nd$ $p_{3,4}=nd$
Билирубин непрямой	n=30 1 (3,3%)	n=17 0	n=25 2 (8,0%) $p_{1,3}=nd$	n=24 0
Щелочная Фосфатаза	n=12 8 (66,7%)	n=12 2 (16,7%) $p_{1,2}=0,036$	n=15 2 (13,3%) $p_{1,3}=0,007$ $p_{2,3}=nd$	n=2 1 (50,0%) $p_{1,4}=nd$ $p_{2,4}=nd$ $p_{3,4}=nd$
Лактатдегидрогеназа	n=10 9 (90,0%)	n=7 3 (42,9%) $p_{1,2}=nd$	n=6 2 (33,3%) $p_{1,3}=0,036$ $p_{2,3}=nd$	n=3 2 (66,7%) $p_{1,4}=nd$ $p_{2,4}=nd$ $p_{3,4}=nd$
Гаммаглутамилтранспептидаза	n=8 2 (25,0%)	n=7 1 (14,3%) $p_{1,2}=nd$	n=7 1 (14,3%) $p_{1,3}=nd$ $p_{2,3}=nd$	n=0

Примечание: в каждой графе приведено количество (n) обследованных больных.

$p_{1,2}$ – в сравнении первого исследования со вторым

$p_{2,3}$ – в сравнении второго исследования с третьим

$p_{3,4}$ – в сравнении третьего исследования с четвертым

$p_{2,4}$ – в сравнении второго исследования с четвертым

$p_{1,4}$ – в сравнении первого исследования с четвертым

нд – статистически не достоверно

при отсутствии признака ($n=0$) статистическая значимость не определялась [9].

Точно так же доля больных с изменениями ЛДГ и ГГТП снижалась от исследования к исследованию, но без статистической значимости, возможно из-за малочисленности групп больных.

В целом, после проведения этиотропного лечения наблюдалось существенное снижение числа больных с выявляемыми изменениями функциональных проб печени с каждым последующим исследованием. Наиболее значительным оно оказалось при сравнении групп больных до лечения и сразу после его окончания, когда уровни наиболее часто повышенных показателей (АЛТ, АСТ, ЛДГ, Щф) нормализовались у 55,5% больных ($p_{1,2} < 0,0001$). Минимальная частота изменений отмечалась при последнем исследовании, когда число больных с измененными показателями уменьшилось значительно по сравнению с первым исследованием. Через 8 мес. из 24 больных только у 3 чел. (12,5%) сохранялись повышенными исследуемые величины. Таким образом, у 87,5% больных БЛ к концу наблюдения полностью исчезли все проявления гепатита.

Если рассматривать каждый изучаемый биохимический показатель в отдельности, то тенденция к снижению частоты регистрации повышенных уровней при каждом последующем исследовании отчетлива. Некоторое увеличение этих показателей при третьем исследовании в сравнении со вторым при определении билирубина, является статистически недостоверным.

Обращает на себя внимание тот факт, что не наблюдалось столь значительного снижения доли больных с измененными показателями при сравнении групп больных, обследованных сразу по окончании лечения и через 3-4 месяца ($p_{2,3} = 0,314$).

Приводим клинический пример БЛ, протекавшей с признаками поражения печени, с нормализацией биохимических показателей крови на фоне патогенетической для БЛ терапии.

Клинический пример N1. Больная С, 32 г., обратилась в центр природноочаговых инфекций ОКБ N1 21 июня 1998 г. через 2,5 недели после укуса клеща в связи с общей слабостью, субфебрильной температурой по вечерам и типичной мигрирующей эритемой в месте укуса клеща (в области верхней трети правого бедра), которая появилась через неделю после укуса и на момент обращения была около 6 см в диаметре. В анамнезе у больной не было указаний на заболевания желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы. При осмотре жалоб со стороны органов пищеварения не предъявляла, размеры печени и селезенки не увеличены. При серологическом исследовании на антитела к *B.burgdorferi s.l.* в нРИФ с поливалентным конъюгатом титр составил 1:20 (ниже диагностического уровня). Показатель АСТ при первом исследовании составлял 69,7 ед/л (1,5 нормы), АЛТ-98,5 ед/л (около 2 норм), показатели ЛДГ, ГГТП, Щф, билирубина были в норме. Все тесты на маркеры вирусных гепатитов были отрицательны. ПЦР на HCV - отрицательная. Больной был назначен доксициклин (200 мг/сутки 14 дней). На 9-ый день лечения биохимические показатели крови были следующие: АСТ-33,6 ед/л, АЛТ- 38,1 ед/л, щелочная фосфатаза – 154 ед/л, что соответствовало норме. При осмотре по окончании антибиотикотерапии у больной нормализовалась температура, исчезли слабость и мигрирующая эритема. При дальнейшем наблюдении за больной и исследовании функциональных проб печени через 1, 4 и 8 месяцев не было зарегистрировано каких-либо отклонений от нормы.

Таким образом, у больной, ранее не имевшей какой-либо патологии печени, не страдающей хроническим вирусным гепатитом, через 2,5 недели после укуса клеща и через 1,5 недели после появления мигрирующей эритемы было обнаружено повышение уровня трансаминаз, который нормализовался через две недели после начала лечения антибиотиками и при дальнейшем наблюдении не повышался вновь.



На рис.4 наглядно представлена доля больных с БЛ и поражением печени с измененными биохимическими показателями при каждом последующем исследовании. Число больных с повышенным уровнем функциональных проб печени прогрессивно снижалось и при последнем исследовании достигло минимума ($p_{1,4} < 0,0001$). При сравнении каждого последующего исследования с предыдущим, наиболее значимым это снижение было при сравнении первого и второго исследования ($p_{1,2} < 0,0001$).

Средние величины некоторых определяемых показателей у больных с повышенным уровнем на разных этапах исследования показаны в табл.14. Как видно, уровень АЛТ при первом исследовании превышал норму в среднем в 2,6 раза, при исследовании сразу по окончании лечения у больных с его повышенным уровнем средний показатель АЛТ оставался практически прежним и при последующих исследованиях сохранялся примерно на том же уровне. Средний уровень АСТ при первом исследовании превышал норму в 2 раза и при следующих исследованиях у больных с его повышенным уровнем, снизился не существенно.

Таблица 14

Средний уровень аланинаминотрансферазы,
аспартатаминотрансферазы и билирубина у больных
Лайм-гепатитом с повышенным
уровнем этих показателей на разных этапах исследования.

Лабораторные параметры	1-е исследо- вание (до лечения)	2-е исследо- вание (сразу после окончания лечения)	3-е исследо- вание (через 3-4 мес.)	4-е исследо- вание (через 8 мес.)	p
Аланинамино- трансфераза (ед/л)	119,15 ± 32,75 * n=29	112,34 ± 47,98 * n=7	122,78 ± 57,66* n=6	108,79 n=1	нд
Аспартат- аминотранс- фераза (ед/л)	93,44 ± 38,79 * n=20	88,56 ± 31,21 * n=5	82,34 ± 19,39 * n=5	76,71 n=1	нд
Билирубин (общий) (мкмоль/л)	30,2 n=1	-	28,5 и 27,6 n=2	-	

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой здоровых доноров.

p - рассчитан с использованием критерия Крускала - Уоллиса

Примечание – группы с числом наблюдений менее 2 в сравнение не включались

Ни у одного больного не наблюдалось желтухи, а уровень непрямого билирубина при первом исследовании был повышен только у одного пациента незначительно, до уровня 30,2 мкмоль/л, и еще у 2 больных при исследовании через 3-4 мес. после окончания лечения, один из которых имел повышенный

уровень непрямого билирубина при первом исследовании, а у другого повышенный уровень билирубина был зарегистрирован впервые. Сразу по окончании лечения ни у кого из больных не было зарегистрировано повышения уровня билирубина.

Средние величины других показателей функциональных проб печени представлены в табл.15.

Таблица 15

Средний уровень щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гаммаглутамилтранспептидазы у больных Лайм-гепатитом с повышенным уровнем этих показателей на разных этапах исследования.

Лабораторные параметры	1-е исследование (до лечения)	2-е исследование (сразу после окончания лечения)	3-е исследование (через 3-4 мес.)	4-е исследование (через 8 мес.)	p
Щелочная фосфатаза (ед\л)	415,71 ± 58,01* n=8	275,68 и 313,10 n=2	257,98 и 282,81 n=2	252,37 n=1	p=0,024
Лактат-дегидрогеназа (ед\л)	348,33 ± 70,13 * n=9	221,67 ± 34,89 * n=3	206,16 и 213,15 n=2	219,34 и 177,54 n=2	p=0,017
Гамма-глутамил-транспептидаза (ед\л)	120,46 и 146,98 n=2	99,78 n=1	110,45 n=1	-	

* - p<0,05 в сравнении с группой здоровых доноров.

p - рассчитан с использованием критерия Крускала - Уоллиса

Примечание – группы с числом наблюдений менее 2 в сравнение не включались

Таким образом, средние величины ЛДГ и Щф у больных с их повышенным уровнем существенно снизились в процессе наблюдения ($p=0,017$ и $p=0,024$ соответственно).

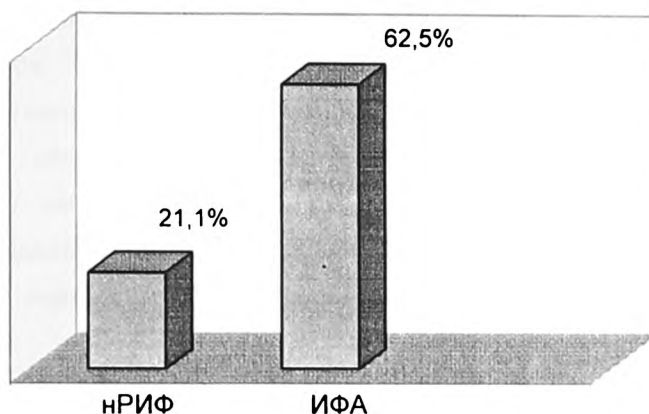


Рисунок 5. Частота обнаружения антител к *B. burgdorferi* у больных с Лайм-гепатитом

С целью оценки специфического гуморального иммунного ответа было проведено серологическое исследование на антитела к *B. burgdorferi* у 24 (80,0%) пациентов с Лайм-гепатитом, у всех в первые 4 недели от начала заболевания, до начала антибиотикотерапии. Результаты представлены на рис.4. Метод нРИФ был использован у 19 (79,2%) больных, ИФА – у 8 (33,3%), из них у 3 больных были использованы оба метода. Как видно из рис.5, только у 4 больных (21,1%) были обнаружены антитела к *B. burgdorferi* в нРИФ. ИФА является более точным методом серологической диагностики, и положительный результат был получен у 5 из 8 больных (62,5%) ($p=0,072$). Из них антитела класса IgM к *B. burgdorferi* s.l. были выявлены у 2-х (25,0%) и класса IgG – у 4 (50,0%) больных (у двух пациентов наблюдались и IgM, и IgG антитела). Таким образом, в первые 4 недели от начала заболевания серопозитивными в нРИФ оказалась 1/5 часть, а в ИФА чуть более 1/2 части

обследованных больных с Лайм-гепатитом, что соответствует данным, полученным ранее при обследовании общих групп больных БЛ [17].

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 2 больных Лайм-гепатитом (6,7%) были впервые выявлены камни желчного пузыря, не имевшие никаких клинических проявлений. У остальных больных при УЗИ патологии гепато-билиарной системы обнаружено не было.

В целом, комплексное клинико-лабораторное исследование, проведенное у больных Лайм-гепатитом, показало, что клинические проявления этого состояния обычно очень умеренно выражены. В то же время, зарегистрировано изменение целого ряда функциональных проб печени, которые у большинства больных пришли к норме по окончании лечения антибиотиками, наряду с исчезновением всех признаков основного заболевания (БЛ).

III.2.Морфологическая характеристика поражения печени при Лайм-гепатите

Морфологическая картина печени у больных БЛ с признаками поражения печени была исследована у 4 больных острой БЛ. Приводим эти клинические примеры.

Клинический пример N2. Больная Е., 49 лет, (история болезни N19701) обратилась в центр природноочаговых инфекций ОКБ N1 28 июля 1997г. через 2 недели после укуса клеща с жалобами на общую слабость, субфебрильную температуру по вечерам, которая в первые несколько дней заболевания была фебрильной, и типичную мигрирующую эритему в месте укуса клеща (в области правого плечевого сустава), которая появилась через 4 дня после укуса и на момент обращения была около 10 см в диаметре. В анамнезе у больной не было указаний на заболевания желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы. При осмотре в областном гепатологическом центре жалоб со стороны органов пищеварения не предъявляла, размеры печени и селезенки соответствовали норме. При серологическом исследовании на антитела к *B.burgdorferi* s.l. в НРИФ с поливалентным

коньюгатом титр составил 1:10 (ниже диагностического уровня). Уровень АСТ при первом исследовании был 109,8 ед/л, АЛТ-87,5 ед/л (около 2 норм), ЛДГ – 240,3 ед/л (1,5 нормы), остальные показатели были в норме. Все тесты на маркеры вирусных гепатитов были отрицательны. ПЦР на HCV- отрицательная. На 4-ый день после указанного биохимического анализа крови и на 12-й день от момента появления мигрирующей эритемы, до начала лечения, после получения информированного согласия пациентки, была сделана чревопеченная аспирационная биопсия печени.

Гистологическое исследование биоптата с окраской гематоксилином и эозином выявило расширение портальных трактов за счет инфильтрации нейтрофилами и лимфоплазмощитарной инфильтрации с умеренными перипортальными некрозами гепатоцитов. В синусоидах обнаруживались скопления макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, а также очаговые некрозы гепатоцитов. Наблюдались умеренная гидрическая дистрофия, жировая дистрофия единичных гепатоцитов, клеточный полиморфизм. Фиброз отсутствовал. Таким образом, обнаруженная гистологическая картина соответствовала острому процессу. По этой причине гистологическая активность не оценивалась в соответствии и индексом Knodell.

В день биопсии больная начала принимать доксициклин (200 мг/сутки 14 дней). Через 9 дней от начала лечения показатели крови были следующими: АСТ-33,6 ед/л, АЛТ- 38,1 ед/л, ЛДГ – 80 ед/л, что соответствовало норме. При осмотре по окончании антибиотикотерапии у больной нормализовалась температура, исчезли слабость и мигрирующая эритема. При наблюдении за больной и исследовании функциональных проб печени через 1, 4 и 8 месяцев не было зарегистрировано повышения их уровня.

В данном клиническом примере описан случай острой БЛ у больной без указаний на заболевания печени в анамнезе, протекавшей с повышением уровня трансаминаз и его полной нормализацией на фоне лечения доксициклином. Биопсия печени, выполненная до начала лечения, соответствовала картине острого гепатита, с очень умеренной зоной некроза и клеточной инфильтрацией.

Приводим три клинических примера и морфологическую характеристику БЛ, протекавшей с признаками поражения печени и повышенным уровнем щелочной фосфатазы.

Клинический пример N3. (История болезни N 22126). Больная Н., 47 лет, обратилась в центр природноочаговых инфекций ОКБ N1 11 августа 1999г. по поводу субфебрильной температуры (до 37,5 С), умеренной головной боли, общей слабости и появления эритемы с четким контуром в области поясницы справа диаметром 30 см. За две недели до этого, после посещения леса больная сняла присосавшегося клеща с этой области. До обращения к врачу никакие препараты не принимала. Из анамнеза известно, что никакими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени больная не страдала, никогда не оперировалась, не имела профессиональных вредностей. При осмотре жалоб со стороны органов пищеварения не было, размеры печени и селезенки не увеличены. В анализе крови, взятом в день обращения больной, было обнаружено повышение уровня АСТ до 4-х норм (202,1 ед/л) и уровня АЛТ до 6 норм (283,2 ед/л), а также повышение уровня щелочной фосфатазы до 4 норм (850,0 ед/л). В общем анализе крови изменений не наблюдалось. Все тесты на маркеры вирусных гепатитов (В, С, D) методом ИФА были отрицательны. ПЦР на HCV сыворотки крови была также отрицательной. По данным УЗИ органов брюшной полости патологии не обнаружено.

В связи с высокими цифрами функциональных проб печени после получения информированного согласия больной 20 августа 1999г., до начала лечения, была выполнена чрезкожная аспирационная биопсия печени. При гистологическом исследовании биоптата получены следующие данные. Дольковое строение сохранено, в портальных трактах в инфильтрате преобладали макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, единичные лимфоциты, плазматические клетки. В одном из трактов они образовали скопление вокруг желчного протока по типу гранулемы. Наблюдался очаговый некроз билиарного эпителия с инфильтрацией нейтрофилами, лимфоцитами (фото 4). Определялась пролиферация холангиол : протоки длинные, извитые, с отчетливыми просветами, расположены на границе портальных трактов с паренхимой, местами с проникновением в перипортальные отделы долек. По ходу пролиферирующих холангиол определялся инфильтрат, содержащий

макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, лимфоциты, единичные эпителиоидные клетки. Определялись перипортальные некрозы гепатоцитов, в паренхиме – очаговая дисконфлексация печеночных балок, в центральных отделах долек в синусоидах – скопления лимфоцитов, макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов. Мелкоочаговые некрозы гепатоцитов – единичные, с реакцией макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов. Пролиферация синусоидальных клеток. «Пенистая» дегенерация перипортальных гепатоцитов (фото 3). Крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия единичных гепатоцитов. Группы гепатоцитов с вакуолизированными ядрами (фото 5). Умеренный полиморфизм (анизоцитоз, анизоуклеоз) гепатоцитов: встречались клетки с гипертрофированными ядрами, множество двуждерных, единичные трехядерные гепатоциты. В единичных ядрах были фигуры митоза. При окраске по Ван-Гизону в портальных трактах определялись тонкие коллагеновые волокна, преимущественно перидуктулярно. При окраске по Шикато – определялись тонкие эластические волокна в портальной строме. В центролобулярных гепатоцитах был липофусциноз. При морфологическом исследовании проводилась окраска препарата печени азотнокислым серебром с целью обнаружить *B.burgdorferi s.l.* в исследуемой ткани, однако возбудитель не был обнаружен.

Больной был назначен доксициклин в дозе 200 мг в сутки сроком на 14 дней. На четвертый день от начала лечения уровни трансаминаз снизились: АСТ до 1,5 нормы (67,4 ед/л), АЛТ до 1,7 норм (76,5 ед/л), уровень щелочной фосфатазы - до 2 норм (448,9 ед/л). На фоне лечения температура тела нормализовалась, эритема исчезла. Через одну неделю после окончания курса антибиотикотерапии уровни АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы полностью нормализовались, при этом пациентка не предъявляла никаких жалоб. В биохимическом анализе крови, взятом через месяц после окончания лечения, никаких отклонений от нормы обнаружено не было.

Таким образом, у больной, ранее не имевшей данных за какое-либо поражение печени, после укуса клеща и появления симптомов БЛ были обнаружены признаки цитолиза гепатоцитов и холестаза (повышение уровня АСТ, АЛТ сопровождалось значительным повышением уровня щелочной фосфатазы). Предположение о присутствии холестатического компонента в

поражении печени у данной пациентки подтвердилось при гистологическом исследовании биоптата печени, в пользу чего были признаки пролиферации желчных протоков и инфильтрация полиморфноклеточного эпителия внутридольковых протоков, в части трактов по типу гранулем, дистрофические изменения перипортальных гепатоцитов. Обращает на себя внимание тот факт, что в клеточном инфильтрате преобладали макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты, а также выраженный полиморфизм гепатоцитов и часто встречающиеся митозы. Уже на четвертый день от начала приема доксициклина зарегистрировано снижение уровня щелочной фосфатазы в 2 раза, параллельно снизились и аминотрансферазы. После прекращения лечения все показатели нормализовались и при дальнейшем наблюдении не поднимались вновь.

Клинический пример N4. (история болезни N 21013). Больная Ф., 58 лет, обратилась в центр природноочаговых инфекций ОКБ N1 6 августа 1999 г. через 3 недели после укуса клеща с типичной мигрирующей эритемой диаметром 20 см в левой подмышечной области, которая появилась на 17-ый день после удаления присосавшегося клеща. Беспокоила небольшая головная боль. Повышения температуры не отмечала. В анамнезе у больной не было указаний на заболевания желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы. При осмотре со стороны органов пищеварения беспокоило постоянное чувство тяжести в области правого подреберья, хотя размеры печени и селезенки не были увеличены. В анализе крови в день обращения обнаружено повышение уровня трансаминаз: АСТ до 1,7 норм (77,3 ед/л), АЛТ до 1,8 норм (80,9 ед/л), ЛДГ до 1,5 норм (213,9 ед/л) и уровня щелочной фосфатазы до 2,6 норм (533 ед/л), уровень билирубина был в норме. Показатели общего анализа крови и мочи были без отклонений от нормы. Все тесты на маркеры вирусных гепатитов (В,С,Д) методом ИФА были отрицательны. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости патологии гепатобилиарной системы не обнаружило. При фиброгастроскопии найдены эрозивный бульбит и рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

После получения информированного согласия до начала лечения 22 августа 1999г., была сделана чрескожная аспирационная биопсия печени. При

гистологическом исследовании биоптата печени обнаружены следующие изменения. Дольковое строение сохранено. В портальных трактах инфильтрация макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, единичными эозинофилами. Наблюдались очаговые некрозы эпителия желчных протоков с инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами, пролиферация протоков, которые были длинными, извитыми, с отчетливыми просветами и располагались на границе портальных трактов с паренхимой с проникновением в перипортальные отделы долек (фото 2). Определялись также единичные перипортальные некрозы гепатоцитов (фото 1). В паренхиме – очаговое нарушение балочного строения. В синусоидах наблюдались единичные, редко в виде скоплений, макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, лимфоциты, диффузная пролиферация синусоидальных клеток. Также определялись мелкоочаговые некрозы гепатоцитов с реакцией макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, эпителиодных клеток (мелкие гранулемы). В центре долек наблюдались крупные очаги гепатоцитов в состоянии гидропической дистрофии. Гепатоциты перипортальной зоны увеличены в объеме, светлые, с нитевидными остатками цитоплазмы, образующими сетчатый рисунок – «пенистая» дегенерация гепатоцитов. В единичных гепатоцитах отмечена крупнокапельная жировая дистрофия, также наблюдались группы гепатоцитов с вакуолизированными ядрами. Кроме того, определялся выраженный полиморфизм: анизоцитоз, анизонуклеоз гепатоцитов, в большом количестве клетки с гипертрофированными ядрами, двуждерные, а также трех- и четырехядерные гепатоциты. В единичных ядрах были видны фигуры митоза (фото 6). При окраске по Ван – Гизону определялись умеренный фиброз стромы портальных трактов и разрастание тонких коллагеновых волокон перидуктулярно. При окраске по Шикато выявлялись мелкие орсеин-положительные гранулы в единичных перипортальных гепатоцитах. В централобулярных гепатоцитах наблюдался липофусциноз. При морфологическом исследовании проводилась окраска препарата печени азотнокислым серебром с целью обнаружить *B.burgdorferi s.l.* в исследуемой ткани, однако возбудитель не был обнаружен.

Назначен доксициклин в дозе 200 мг в сутки на 14 дней. Эритема отцвела ко 2-ому дню от начала лечения. В анализе крови, взятом через неделю после

начала лечения, уровень АСТ, АЛТ был нормальным, ЛДГ несколько снизился (до 189,7 ед/л), а уровень щелочной фосфатазы превышал норму в 1,6 раз. Через месяц после окончания показатели крови практически нормализовались (АСТ – 31,1 ед/л (норма), АЛТ-25,5 ед/л (норма), ЛДГ –89,7 ед/л (норма), щелочная фосфатаза – 241,7 ед/л (при норме 204 ед/л). Через 4 месяца все показатели крови были в норме.

В данном случае у больной без указаний в анамнезе на поражение гепатобилиарной системы после появления достоверных признаков БЛ были выявлены лабораторные проявления гепатита с холестатическим компонентом. В пользу него говорило повышение уровня щелочной фосфатазы при отсутствии всех других известных причин ее повышения. При гистологическом анализе биоптата печени были обнаружены следующие признаки холестаза: пролиферация внутридольковых желчных протоков, очаговая деструкция их эпителия. В инфильтрате вокруг холангиол преобладали макрофаги. Кроме того, обращают на себя внимание выраженный полиморфизм гепатоцитов и встречающиеся фигуры митоза. После антибактериальной терапии наблюдалась полная и стойкая нормализация всех измененных показателей функциональных проб печени.

Клинический пример N5. Больная П., 34 года, в центр природноочаговых инфекций ОКБ N1 обратилась 29 июля 1998г. через 3,5 недели после укуса клеща в связи с общей слабостью, субфебрильной температурой по вечерам и типичной мигрирующей эритемой в месте присасывания клеща, которая на момент обращения имела около 5 см в диаметре. Уровень АСТ составлял 49,5 ед/л (1,1 нормы), АЛТ-81,5 ед/л (2 нормы), щелочной фосфатазы – 303 ед/л (1,5 нормы). Все тесты на маркеры вирусных гепатитов (В,С,D) были отрицательны. ПЦР на HCV- отрицательная. После окончания лечения доксициклином (200 мг/сутки 14 дней) показатели крови были следующими: АСТ-33,6 ед/л, АЛТ- 38,1 ед/л, щелочная фосфатаза – 154 ед/л, что соответствовало норме. При контрольном исследовании показателей биохимического анализа крови у этой больной через 4 и 8 мес. отклонений от нормы зарегистрировано не было.

Биопсия печени была выполнена после получения информированного согласия пациентки (7.08.98), до начала лечения. Дольковое строение было сохранено. Портальные тракты несколько расширены, инфильтрированы

лимфоцитами, макрофагами и сегментоядерными лейкоцитами. Наблюдалась умеренная пролиферация портальных и внутридольковых желчных протоков, которые были окружены клетками инфильтрата, очаговый некроз эпителия желчных протоков. Единичные перипортальные некрозы и мелкоочаговые внутридольковые некрозы гепатоцитов. Умеренно выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов и единичные жировые вакуоли в гепатоцитах. HBsAg при окраске по Shikato не определялся. При морфологическом исследовании проводилась окраска препарата печени азотнокислым серебром для выявления *B.burgdorferi s.l.* в исследуемой ткани, но возбудитель не был найден. Данный случай и клинически, и морфологически соответствует двум выше описанным.

Таким образом, во всех представленных случаях диагноз ЛБ был достоверным, так как у всех больных регистрировалась типичная мигрирующая эритема на месте присасывания клеща. Все три пациентки не имели в анамнезе поражения печени, профессиональных вредностей и не злоупотребляли алкоголем. Развитие признаков поражения печени на фоне других типичных проявлений ЛБ, доброкачественность процесса и быстрый положительный эффект от назначения антибиотикотерапии подтверждают диагноз Лайм-гепатита.

При исследовании биоптатов печени больше данных было получено за острый процесс с умеренно выраженными мелкоочаговыми внутридольковыми некрозами гепатоцитов, единичными перипортальными некрозами.

Особенностью последних трех случаев является то, что все они протекали с явлениями холестаза, заподозрить который позволило повышение уровня щелочной фосфатазы. Гистологически наличие холестаза подтверждалось присутствием признаков очаговой деструкции желчных протоков: очаговыми некрозами желчного эпителия, сегментарным нарушением целостности базальной мембраны пораженных желчных протоков, пролиферацией внутридольковых желчных протоков и краевым расположением пролиферирующих холангиол в трактах с частичным выходом в перипортальную зону, «пенистой» дегенерацией гепатоцитов перипортальной

зоны [49,188]. Таким образом, Лайм-гепатит может протекать не только с синдромом цитолиза, но и с явным холестатическим компонентом, подтвержденным лабораторно и морфологически.

Кроме того, в инфильтратах портальных трактов преобладали не лимфоциты (что более характерно для гепатитов вирусной этиологии), а макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты.

Таким образом, группа больных Лайм-гепатитом не отличалась ни по полу, ни по возрасту, ни по клиническим проявлениям самой БЛ от общей группы больных. Клинические проявления гепатита у больных БЛ были минимальными, ни в одном случае не наблюдалось желтухи или значительного увеличения размеров печени и селезенки. Лишь у одного больного отмечены боли в области правого подреберья. При лабораторном исследовании функциональных проб печени у больных до назначения антибактериальной терапии чаще всего регистрировался повышенный уровень АЛТ, АСТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы. В среднем уровень повышения этих показателей был умеренным и не превышал 3-2 норм. После окончания лечения параллельно исчезновению клинических признаков БЛ число пациентов с измененными лабораторными показателями значительно снизилось, что говорит об эффективности антибиотикотерапии в отношении Лайм-гепатита. При последующих исследованиях доля больных с измененными показателями снижалась, достигнув минимума к концу исследования (через 8 месяцев). Гистологическая картина была исследована у больных в начале заболевания, до начала антибактериальной терапии. Инфильтрация портальной и внутридольковой стромы преимущественно макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами, образование гранулем, не имеющих специфического строения, очаговые некрозы в различных отделах долек, белковая и жировая дистрофия гепатоцитов могут расцениваться как не прямые морфологические признаки инфекционного гепатита. При этом, у данных больных присутствовали признаки холестаза.

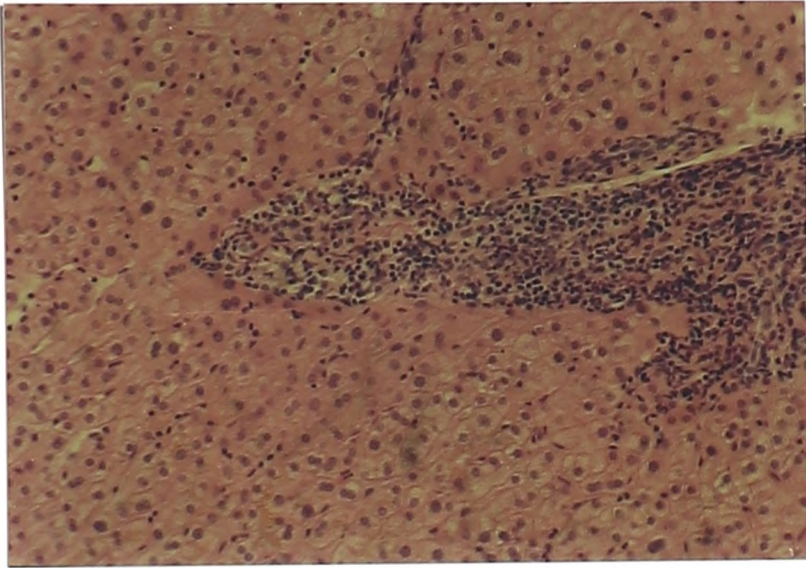


Фото 1. Клинический пример N4 (больная Ф). Расширение портального поля, преимущественно макрофагальная инфильтрация портальной стромы, некрозы перипортальных гепатоцитов при Лайм-гепатите. Окраска гематоксилином и эозином x 100.

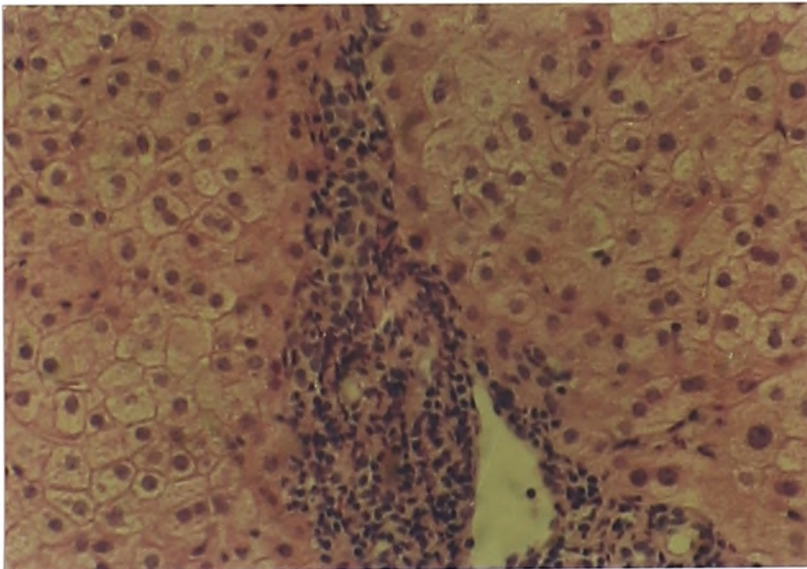


Фото 2. Клинический пример N4 (больная Ф). Краевая пролиферация междольковых желчных протоков при Лайм-гепатите. Окраска гематоксилином и эозином x 160.

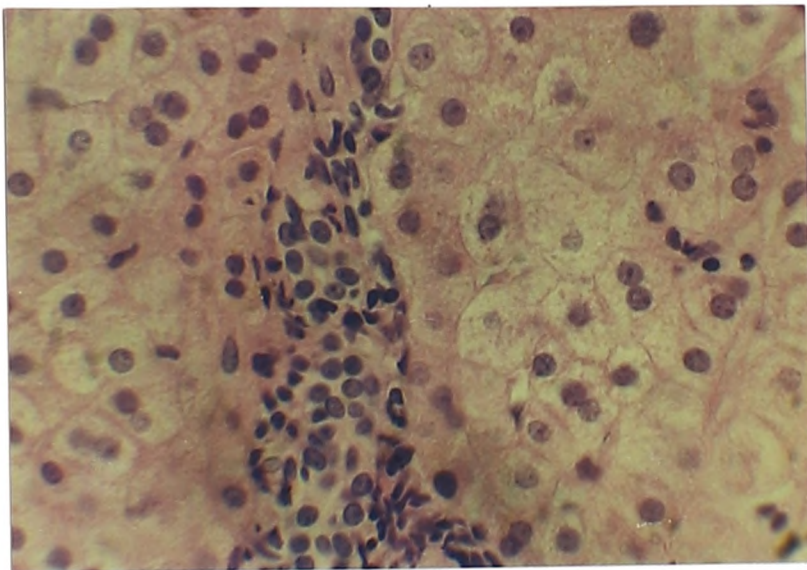


Фото 3. Клинический пример N3 (больная Н). «Пенистая» дегенерация перипортальных гепатоцитов, многоядерные гепатоциты при Лайм-гепатите. Окраска гематоксилином и эозином x 400.

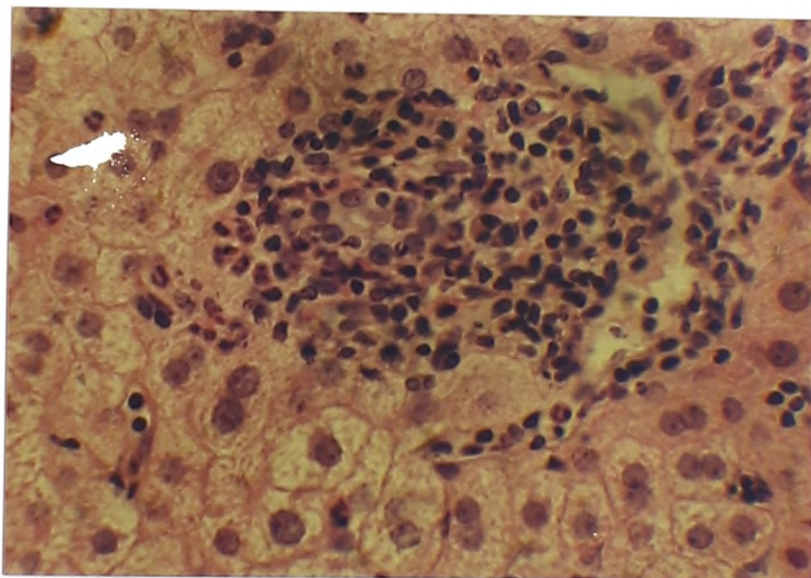


Фото 4. Клинический пример N3 (больная Н). Скопление макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов вокруг междолькового желчного протока по типу гранулемы, очаговый некроз билиарного эпителия при Лайм-гепатите. Окраска гематоксилином и эозином x 400.

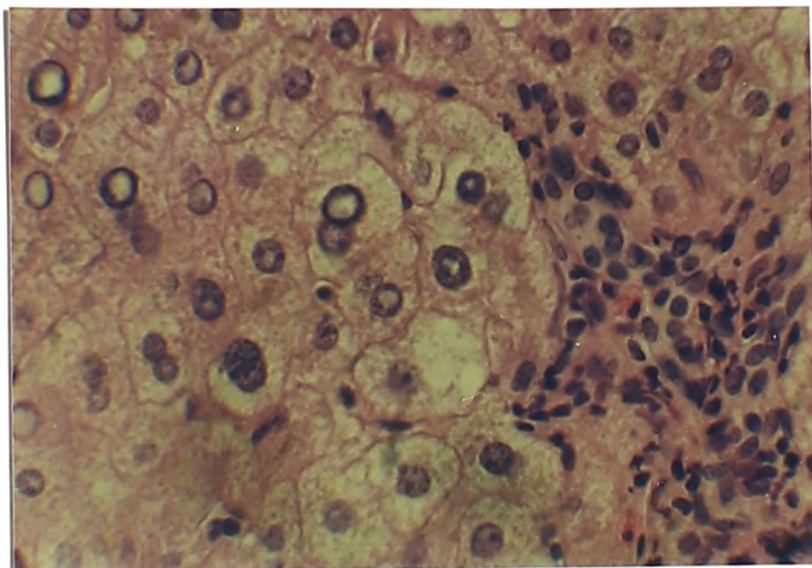


Фото 5. Клинический пример N3 (больная Н). Полиморфизм гепатоцитов: анизоцитоз, анизонуклеоз, фигуры митоза в ядрах гепатоцитов при Лайм-гепатите. Окраска гематоксилином и эозином x 400.

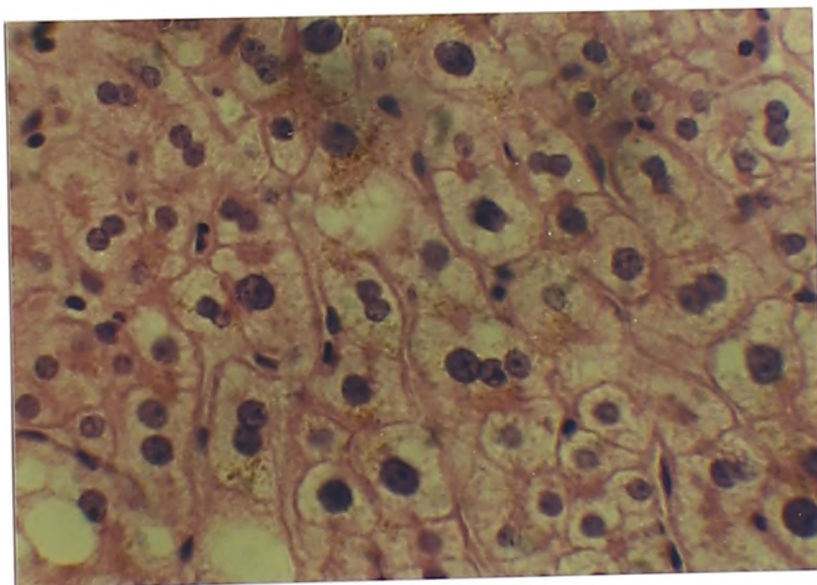


Фото 6. Клинический пример N4 (больная Ф). Полиморфизм гепатоцитов: анизоцитоз, анизонуклеоз, фигуры митоза в ядрах гепатоцитов при Лайм-гепатите. Окраска гематоксилином и эозином x 400.

Глава IV

Микст – инфекция Лайм-гепатита с хроническими вирусными гепатитами

IV.1. Частота инфицированности вирусами гепатитов у больных с болезнью Лайма.

Как указывалось в главе II, сыворотка всех больных БЛ, с признаками поражения печени и без них, была исследована на маркеры вирусных гепатитов В и С методом ИФА. Результаты серологического исследования на инфекцию вирусами гепатитов В и С у 40 больных БЛ без признаков поражения печени представлены на рис.6.



Рисунок 6. Доля больных с серологическими признаками пресистирующей или активной инфекции гепатита В и С среди больных болезнью Лайма без признаков поражения печени

Наибольшая часть больных БЛ без поражения печени (92,5%) либо совсем не имела маркеров гепатита В и С, либо у них определялись признаки перенесенной ранее инфекции гепатита В. Доля больных, у которых определялись антитела к вирусу гепатита С, составила 5%, что не существенно

больше в сравнении с частотой распространения среди безвозмездных доноров крови по Свердловской области, которая в 1999 г. составляла 2,8% ($p=0,934$) [13]. Процент больных с признаками персистирующей инфекции гепатита В в изучаемой группе (2,5%) практически совпадал с процентом «носителей» инфекции в среднем по России в 1999 г. среди здорового взрослого населения (2,4%) [55].

Более подробные сведения о частоте инфекции гепатитов С и В в группе больных БЛ без признаков поражения печени представлены в табл. 16.

Таблица 16

Частота выявления маркеров инфекции вирусами гепатитов В и С в ИФА среди больных болезнью Лайма без признаков поражения печени

Состояние вирусной инфекции по результатам серологического исследования	Число больных
Полное отсутствие каких-либо признаков инфекции гепатита В и С	24 (60,0%)
Следы перенесенной вирусной инфекции гепатитом В (приобретенный иммунитет): antiHBs, antiHBcor, antiHBe	13 (32,5%)
Персистирование инфекции гепатита В или репликация вируса-мутанта: HBsAg, antiHBcor, antiHBe	1 (2,5%)
Репликация вируса В: HBeAg, antiHBcor IgM, HBsAg	0
Наличие антител к вирусу гепатита С (в том числе у одного больного в сочетании с antiHBs)	2 (5,0%)
Всего	40 (100,0%)

Большая доля больных БЛ без поражения печени (60,0%) вообще не имела серологических признаков инфекции вирусами гепатитов. Присутствие только антител к HBsAg зарегистрировано у 5 чел. (12,5%) и, так как никто из них не был ранее вакцинирован против гепатита В, они были отнесены в подгруппу больных со следами перенесенной инфекции. В состав той же подгруппы входили 5 чел. (12,5%) с определяющимися антителами к HBsAg и антителами к коровскому антигену класса IgG, 3 чел. (7,5%) с такими же

антителами и в дополнение к ним с антителами к HBeAg. Один больной с положительным HBsAg, антителами к HBeAg и антителами к коровскому антигену класса IgG был отнесен к подгруппе персистирования вируса гепатита В. Из двух больных с антителами к вирусу гепатита С, у одного определялись антитела к HBsAg.

Результаты серологического исследования на инфекцию вирусами гепатитов В и С у 44 больных БЛ с признаками поражения печени представлены на рис.7.



Рисунок 7. Доля с серологическими маркерами персистирующей и активной инфекции гепатита В и С среди больных болезнью Лайма с признаками поражения печени

Как видно из рис.7, доля больных с признаками персистирующей инфекции гепатита В или ее репликации в группе БЛ с признаками поражения печени значительно превышала долю таких больных в группе БЛ без признаков поражения печени ($p=0,002$). Доля пациентов с признаками инфекции гепатита С статистически значимо не различалась ($p=0,510$).

Более подробные сведения о частоте инфекции гепатитов С и В в различной стадии развития среди больных исследуемой группы представлены в табл.17.

Таблица 17

Частота выявления маркеров инфекции вирусами гепатитов В и С
в ИФА среди больных болезнью Лайма
с признаками поражения печени

Состояние вирусной инфекции по результатам серологического исследования	Число больных
Полное отсутствие каких-либо признаков инфекции гепатита В и С	14 (31,8%)
Следы перенесенной вирусной инфекции гепатитом В (приобретенный иммунитет): antiHBs, antiHBcor, antiHBe	16 (36,4%)
Персистирование инфекции гепатита В или репликация вируса-мутанта: HBsAg, antiHBcor, antiHBe (в том числе 3 больных с антителами к вирусу гепатита С)	10 (22,7%)
Репликация вируса В: HBeAg, antiHBcor IgM, HBsAg (в том числе 1 больной с антителами к вирусу гепатита С)	3 (6,8%)
Наличие антител только к вирусу гепатита С	1 (2,3%)
Всего	44 (100,0%)

Таким образом, полное отсутствие признаков инфекции вирусами гепатитов В и С среди больных БЛ с признаками поражения печени было у значительно меньшего числа больных, чем в группе БЛ без признаков поражения печени ($p=0,007$).

Маркеры вирусного гепатита В, как следы перенесенной вирусной инфекции, в обеих группах встречались с одинаковой частотой ($p=0,922$). Что касается количества больных с признаками персистирующей инфекции

гепатита В, то этих больных было в 10 раз больше в группе БЛ с признаками поражения печени ($p=0,008$). В отличие от первой группы, где не было ни одного больного с маркерами репликации вируса В (не мутировавшего), в группе БЛ с признаками поражения печени таких больных было трое. Число больных с антителами к вирусу С увеличилось незначительно ($p=0,437$).

В группе БЛ с признаками поражения печени исследование сывороток крови на присутствие ДНК вируса гепатита В методом ПЦР проводилось больным с признаками персистенции вируса и его репликации, а на РНК вируса гепатита С - всем больным с антителами к вирусу С.

Детальная картина серологического исследования на маркеры вирусных гепатитов В и С, а также результаты ПЦР у тех больных, кому проводилось это исследование, можно видеть в табл.18.

В группе больных БЛ с признаками поражения печени число HBsAg - положительных больных составило 18,2%, что значительно превышает процент HBsAg положительных людей среди здорового населения Свердловской области (в сравнении с группой БЛ без признаков гепатита $p=0,031$).

Учитывая многообразие вариантов сочетаний серологических маркеров вирусного гепатита В, в подгруппе больных со следами перенесенной инфекции гепатита можно было выделить три варианта :а) определялись только антитела к HBsAg (4 чел.), б) антитела к HBsAg и к коровскому антигену класса IgG (5 чел.), в) антитела к HBsAg, к коровскому антигену класса IgG и антитела к HBeAg (7 чел.).

Поскольку у больных с антителами к HBeAg может выявляться репликация мутировавшего вируса, всем больным с последним вариантом маркеров гепатита В в дополнение к остальной группе больных, оговоренной выше, было проведено исследование сыворотки крови на ДНК HBV методом ПЦР (всего 21 больному - 47,7%). Из них положительный результат был получен у 6 больных, и у 14 больных результат был отрицательным.

Из пяти человек с определяющимися антителами к вирусу С результат ПЦР на РНК HCV был положительным у трех больных. Причем у одного больного определялась и ДНК HBV, и РНК HCV.

Таблица 18

Маркеры вирусного гепатита В и С
у больных БЛ с признаками поражения печени

N на- блюде- ния	HbsAg	AntiHBs	HBeAg	antiHBe	anti cor IgG	Anti cor IgM	Anti HCV	PCR HBV	PCR HCV
1	-	+	-	-	-	-	-	&	&
2	-	+	-	-	+	-	-	&	&
3	-	+	-	-	+	-	-	&	&
4	-	+	-	+	+	-	-	-	&
5	-	+	-	+	+	-	-	-	&
6	-	+	-	-	-	-	-	&	&
7	-	-	-	-	-	-	+	&	+
8	-	+	-	-	-	-	-	&	&
9	-	+	-	-	+	-	-	&	&
10	-	+	-	+	+	-	-	-	&
11	+	-	-	+	+	+	-	+	&
12	-	-	-	+	+	+	+	+	-
13	+	-	-	-	+	-	+	-	+
14	+	-	-	+	+	-	-	-	&
15	-	-	-	+	-	+	-	-	&
16	-	-	-	+	+	+	-	+	&
17	-	+	-	+	+	+	-	-	&
18	+	-	-	+	+	+	+	+	+
19	-	+	-	-	+	-	-	&	&
20	-	+	-	+	+	-	-	-	&
21	-	-	-	-	+	-	-	-	&
22	-	-	-	+	+	+	-	-	&
23	-	+	-	+	+	-	-	-	&
24	+	-	+	+	-	-	-	+	&
25	+	-	-	-	+	-	-	-	&
26	-	+	-	-	+	-	-	&	&
27	+	-	+	-	+	+	-	+	&
28	-	+	-	-	-	-	-	&	&
29	-	+	-	+	+	-	-	-	&
30	+	-	-	-	+	-	+	-	-

Примечание: & - исследование не проводилось
+ - положительный результат
-- отрицательный результат

Всего в подгруппу больных с микст-инфекцией (БЛ и хронический вирусный гепатит) вошло 14 чел (табл.19).

Таблица 19

Группа микст-инфекции (болезнь Лайма в сочетании с хроническим вирусным гепатитом В,С, В+С)
n=14.

Результаты ПЦР	Число больных
Положительные результаты ПЦР	8
HBsAg – положительные больные	3
AntiHBcAg IgM положительные больные	3

В данную подгруппу, кроме больных БЛ с положительными результатами ПЦР, вошли 3 чел. с HBsAg и 3 чел. с определяющимися антителами к коровскому антигену класса IgM, что при наличии повышенного уровня трансаминаз говорит в пользу хронического гепатита вирусной этиологии.

Таким образом, в группе больных БЛ с признаками поражения печени отмечено накопление больных хроническим вирусным гепатитом В, гепатитом С и гепатитом В+С по сравнению с больными БЛ без поражения печени.

В целом, при исследовании сывороток крови больных БЛ с признаками поражения печени и без них следы перенесенной вирусной инфекции в обеих группах встречались почти с одинаковой частотой. Однако, количество больных с признаками персистирующей инфекции гепатита В было существенно больше в группе БЛ с признаками поражения печени. Интересен и тот факт, что ни одного больного с маркерами репликации вируса В не было в группе БЛ без признаков поражения печени, а в группе БЛ с признаками поражения печени таких больных было трое, что может говорить о том, что эти больные имели хронический активный вирусный гепатит, не диагностированный ранее.

IV.2. Особенности клинических проявлений и лабораторно-морфологические данные у больных ЛБ, инфицированных вирусами гепатита.

В дальнейшем для изучения характера изменений биохимических показателей крови у больных с микст-инфекцией (БЛ и вирус инфекционного гепатита) были изучены показатели больных из группы БЛ с признаками поражения печени и маркерами персистирующей или реплицирующей инфекции гепатита В, С, В+С.

Сравнительная возрастно-половая характеристика больных Лайм-гепатитом и больных микст-инфекцией приведена в табл.20.

Таблица 20

Распределение больных Лайм-гепатитом по полу и возрасту в сравнении с больными микст-инфекцией (болезнь Лайма и хронические вирусные гепатиты)

Возрастные группы	Лайм-гепатит		Микст-инфекция (болезнь Лайма и хронические вирусные гепатиты)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
16 – 20 лет	1 (3,3%)	0	2 (14,3%)	-
21 – 30 лет	0	1 (3,3%)	5 (35,7%)	1 (7,1%)
31 – 40 лет	2 (6,7%)	3 (10,0%)	1 (7,1%)	2 (14,3%)
41 – 50 лет	3 (10,0%)	6 (20,0%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)
51 – 60 лет	1 (3,3%)	10 (33,3%)	-	1 (7,1%)
60 лет и старше	1 (3,3%)	2 (6,7%)	-	-
Всего	8 (26,7%)	22 (73,3%)	9 (64,3%)	5 (35,7%)

Как видно, среди пациентов с микст-инфекцией БЛ и хроническими вирусными гепатитами преобладали мужчины ($p=0,040$) преимущественно в возрасте до 30 лет.

Сравнительная характеристика клинических проявлений поражения печени в группе больных Лайм-гепатитом и в группе БЛ с признаками персистенции или репликации вируса гепатита (микст-инфекции) приведена в табл.21.

Таблица 21

Клинические проявления поражения печени у больных
Лайма-гепатитом и больных микст– инфекцией
(болезнь Лайма и хронический вирусный гепатит)

Клинические признаки	Лайм-гепатит без признаков вирусной инфекции n=30	Микст– инфекция (болезнь Лайма и хронический вирусный гепатит) n=14	p
Общая слабость	26 (86,7%)	12 (85,7%)	нд
Боли или тяжесть в правом подреберьи	1 (3,3%)	7 (50,0%)	$p=0,001$
Повышение температуры тела	29 (96,7%)	8 (57,1%)	$p=0,002$
Увеличение печени	0	2 (14,2%)	
Диспептические расстройства	0	4 (28,6%)	
Артралгии	5 (16,7%)	1 (7,1%)	нд
Отсутствие жалоб	1 (3,3%)	2 (14,2%)	нд

Примечание: при отсутствии признака (n=0) статистическая значимость не определялась [9]

Следовательно, именно среди больных микст-инфекцией *B.burgdorferi* и вирусами гепатита отмечено увеличение числа пациентов с жалобами на боли и тяжесть в правом подреберье ($p=0,001$), а диспептические расстройства и увеличение печени регистрировались только в этой группе. В то же время, повышение температуры тела чаще наблюдалось у больных без признаков инфицированности вирусами гепатитов ($p=0,002$).

Сравнение средних биохимических показателей у больных с их повышенным уровнем в группе БЛ с поражением печени на момент первого

исследования в зависимости от наличия или отсутствия признаков сопутствующей инфекции вирусами гепатитов приведено в табл.22.

Таблица 22

Основные биохимические показатели у больных
с Лайм-гепатитом и с микст-инфекцией
(болезнью Лайма и хроническим вирусным гепатитом)

Лабораторные параметры	Средние показатели у больных с Лайм-гепатитом	Средние показатели у больных с микст-инфекцией	p
Аланинамино-Трансфераза (ед/л)	119,15±32,75 n=29	158,17±47,43 n=14	p=0,012
Аспартат-аминотранс-фераза (ед/л)	93,44±38,79 n=20	127,24 ± 35,87 n=12	p=0,018
Билирубин (общий) (мкмоль/л)	30,2 n=1	27,2 n=1	-
Щелочная фосфатаза ед/л)	415,71±58,01 n=8	271,05 ± 23,34 n=5	p<0,0001
Лактатдегидрогеназа (ед/л)	348,33±70,13 n=9	154,31 ±15,08 n=5	p=0,004
Гамма-глутамилтранспептидаза (ед/л)	120,46 и 146,98 n=2	70,01 и 89,73 n=2	-

Примечание: группы с числом наблюдений менее 2 в сравнение не включались

В группе больных микст-инфекцией средние уровни АЛТ и АСТ были статистически значимо выше в сравнении с группой Лайм-гепатита. Напротив, показатели Щф, ЛДГ и ГГТП регистрировались существенно выше в группе больных Лайм-гепатита.

Таблица 23

Доли больных болезнью Лайма с поражением печени, имеющих повышенный уровень печеночных проб в различные сроки наблюдения, в зависимости от наличия инфицированности вирусами гепатита

Лабораторные параметры	Больные Лайм-гепатитом		Больные с микст-инфекцией		p
	До лечения 1	К концу наблюдения 2	До лечения 3	К концу наблюдения 4	
Аланинаминотрансфераза	n=30 29 (96,7%)	n=24 1 (4,2%)	n=14 14 (100,0%)	n=10 8 (80,0%)	p1,3=нд p2,4<0,0001
Аспартатаминотрансфераза	n=30 20 (66,7%)	n=24 1 (4,2%)	n=14 12 (85,7%)	n=10 4 (40,0%)	p1,3=нд p2,4=0,019
Билирубин непрямой	n=30 1 (3,3%)	n=24 0	n=14 1 (7,1%)	n=10 0	p1,3=нд p2,4*
Щелочная Фосфатаза	n=12 8 (66,7%)	n=2 1 (50,0%)	n=11 5 (45,5%)	n=6 0	p1,3=нд p2,4=нд
Лактатдегидрогеназа	n=10 9 (90,0%)	n=3 2 (66,7%)	n=8 5 (62,5%)	n=6 0	p1,3=нд p2,4=нд
Гаммаглутамилтранспептидаза	n=8 2 (25,00%)	n=0 0	n=8 2 (25,0%)	n=7 3 (42,8%)	p1,3=нд p2,4*

Примечание: в каждой графе приведено количество (n) обследованных больных.

p2,4 – в сравнении второго исследования с четвертым

p1,3 – в сравнении первого исследования с третьим

p* - подсчет не производился из-за числа степеней свободы менее 1,0

Динамика частоты повышения уровней исследуемых величин в процессе наблюдения за больными БЛ с поражением печени в зависимости от обнаружения признаков инфицированности вирусами гепатита приведена в табл. 23.

Таким образом, неудовлетворительные результаты лечения антибактериальными препаратами у больных БЛ с поражением печени ассоциировались с признаками инфицированности вирусами гепатитов. Именно у этих больных к концу наблюдения отмечено сохранение повышенных уровней АЛТ и АСТ. В то же время, статистически значимого различия в числе больных с повышенными уровнями Щф, ЛДГ и ГГТП в исследуемых группах не было.

В целом, доля больных с изменениями биохимических показателей к концу наблюдения среди больных с микст-инфекцией БЛ и вирусными гепатитами составила 57,1%, что было статистически значимо больше, чем у больных Лайм-гепатитом (12,5%, $p=0,008$).

Шести больным, у которых уровень трансаминаз превышал норму в 5 и более раз, и их повышенный уровень сохранялся в течение минимум 4 месяцев, у кого определялись маркеры вирусного гепатита В в фазе репликации или персистенции вируса или антитела к вирусу гепатита С, после получения информированного согласия была выполнена чревопечная аспирационная биопсия печени. У всех к моменту биопсии признаки БЛ не определялись.

При гистологическом исследовании полученных биоптатов степень выраженности воспалительного процесса и развития фиброза была различной, от минимальной активности и начальных проявлений фиброза до выраженного воспаления и умеренного фиброза.

Приводим два примера гистологической картины печени, полученной при исследовании биоптатов больных БЛ с признаками поражения печени и одновременным серологическим и молекулярно-биологическим подтверждением инфекции вирусного гепатита.

Протокол гистологического исследования печени N1 (больной Ф., 49 лет с признаками инфекции HBV и HCV): в портальных трактах преобладает

инфильтрация лимфоцитами, единичные макрофаги, в некоторых трактах определяются скопления лимфоцитов по типу лимфоидных фолликулов. Прлиферация желчных протоков, которые в портальных трактах расположены диффузно, в части трактов на границе с паренхимой. Большинство протоков длинные, извитые с отчетливыми просветами; протоки окружены клетками инфильтрата, без проникновения за пределы базальной мембраны протоков. Наблюдаются перипортальные некрозы гепатоцитов. В паренхиме очаговое нарушение балочного строения, в синусоидах единичные и в виде скоплений лимфоциты, макрофаги, выраженная пролиферация синусоидальных клеток. Определяются тельца Каунстльмена. Есть мелкоочаговые некрозы гепатоцитов с реакцией макрофагов и лимфоцитов; диффузная гидропическая дистрофия. Наблюдается умеренный анизоцитоз и лишь единичные двуядерные гепатоциты. При окраске по Ван-Гизону определяется склероз портальной стромы, в части трактов есть разрастание коллагеновых волокон перидуктулярно; при окраске по Шиката – HBsAg отсутствует.

Протокол гистологического исследования печени N2 (больной Ф., 47 лет с признаками инфекции HBV): определяется инфильтрация портальных трактов преимущественно лимфоцитами, единичными макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами. Наблюдается пролиферация холангиол, они расположены диффузно, есть длинные извитые и округлой формы с отчетливыми просветами. Определяется очаговая инфильтрация эпителия холангиол лимфоцитами. Единичные перипортальные некрозы. В паренхиме в синусоидах определяются единичные лимфоциты; диффузная гидропическая дистрофия, жировая дистрофия единичных гепатоцитов. Наблюдается анизоцитоз, умеренный анизонуклеоз (есть гипертрофированные ядра и в небольшом количестве двуядерные гепатоциты); при окраске по Ван-Гизону – определяется фиброз портальной стромы, при окраске по Шиката – около половины гепатоцитов содержат HBsAg.

Изучив протоколы гистологического исследования биоптатов печени, полученных у больных с микст-инфекцией БЛ и хроническим вирусным гепатитом, можно сделать вывод, что в гистологической картине печени данных больных доминировали признаки вирусной инфекции (преобладание лимфоцитов в клеточном инфильтрате, присутствие HBsAg в гепатоцитах,

апоптозных телец), диффузный характер белковой дистрофии, редкие митозы в ядрах гепатоцитов, диффузное расположение пролиферирующих холангиол и отсутствие деструкции желчных протоков. В тоже время, наблюдались некоторые признаки, подобные обнаруженным в гистологической картине у больных БЛ без маркеров вирусной инфекции: пролиферация желчных протоков, краевое и перипортальное расположение пролиферирующих холангиол в некоторых трактах, наличие полиморфноядерных лейкоцитов (у одного больного).

В целом, проведенный анализ показал высокую частоту признаков инфекции вирусов гепатита В и С среди больных БЛ с поражением печени. Наиболее значимые параметры касались вирусного гепатита В. У больных микст-инфекцией отмечены более выраженные клинические проявления заболевания со стороны печени и лабораторно-биохимические показатели. Отрицательные результаты этиотропного лечения БЛ в виде сохранения повышенного уровня ряда функциональных проб печени ассоциировались с инфекцией вирусами гепатитов. При морфологическом исследовании у этих больных преобладали признаки, характерные для хронического вирусного гепатита.

Троим из шести больных, у которых активность хронического вирусного гепатита была оценена гистологическим анализом биоптата печени и биохимическая активность сохранялась на протяжении 7-8 месяцев наблюдения, была начата противовирусная терапия интерфероном-альфа.

Таким образом, гистологическая картина, полученная при исследовании биоптатов печени больных БЛ с признаками поражения печени и лабораторными признаками хронического вирусного гепатита, в большей степени имела признаки хронического вирусного гепатита.

Глава V

Сравнительная клинико-лабораторная и морфологическая характеристика Лайм-гепатита и хронического вирусного гепатита.

Анализ результатов, полученных при изучении группы больных Лайм-гепатитом, свидетельствовал об относительно небольшом повышении среднего уровня трансаминаз как исходно, так и при дальнейшем наблюдении за больными (около 3-2,5 норм). Учитывая этот факт, на первый план в дифференциальной диагностике этого состояния выходит группа больных хроническими, а не острыми вирусными гепатитами, для которых характерны значительно более высокие цифры трансаминаз, составляющие 15-20 норм [39,52].

V.1. Особенности клинико-лабораторных данных у больных Лайм-гепатитом в сравнении с больными хроническими вирусными гепатитами.

Данные, полученные при изучении группы больных Лайм-гепатитом, были сопоставлены с результатами исследования группы больных хроническими вирусными гепатитами В, С и В+С, состоявшей из 50 чел., отобранных согласно указанным в гл. II критериям. Сравнительная возрастно-половая характеристика анализируемых групп больных приведена в табл. 24. Из таблицы видно, что среди больных Лайм-гепатитом преобладали женщины, особенно в возрасте 50 лет и старше, которые составили 40,0% от всей группы. А в целом соотношение мужчин и женщин составляло 1:2,8. По сравнению с этим среди больных хроническими вирусными гепатитами преобладали мужчины (56,0%): соотношение мужчин и женщин составляло 1,3:1. Наибольшую долю среди этих пациентов составили мужчины до 40 лет (48,0%).

Таким образом, по полу и возрасту группа больных Лайм-гепатитом имела существенные отличия от группы больных хроническими вирусными гепатитами: в первой из них наибольшую долю составили женщины, и особенно старших возрастных групп, во второй чаще встречались молодые мужчины.

Таблица 24

Распределение больных Лайм-гепатитом
по полу и возрасту в сравнении с
больными хроническими вирусными гепатитами

Возрастные группы	Лайм-гепатит		Хронические вирусные гепатиты	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
16 – 20 лет	1 (3,3%)	0	5 (10,0%)	1 (2,0%)
21 – 30 лет	0	1 (3,3%)	11 (22,0%)*	5 (10,0%)
31 – 40 лет	2 (6,7%)	3 (10,0%)	8 (16,0%)	9 (18,0%)
41 – 50 лет	3 (10,0%)	6 (20,0%)	2 (4,0%)	4 (8,0%)
51 – 60 лет	1 (3,3%)	10 (33,3%)	2 (4,0%)	3 (6,0%)*
60 лет и старше	1 (3,3%)	2 (6,7%)	-	-
Всего	8 (26,7%)	22 (73,3%)	28 (56,0%)	22(44,0%)*

* отличия между группами Лайм-гепатита и хроническими вирусными гепатитами статистически значимые ($p < 0,05$)

Следует, однако, учесть, что при подборе группы больных хроническими вирусными гепатитами не включались пациенты старше 60 лет.

Спектр клинических проявлений поражения печени у больных Лайм-гепатитом и у больных хроническими вирусными гепатитами В, С и В+С приведен в табл.25. Самым частым симптомом при обоих заболеваниях была общая слабость, которая регистрировалась в обеих группах практически с одинаковой частотой. Боли и тяжесть в правом подреберье статистически значимо чаще отмечали больные хроническими вирусными гепатитами ($p < 0,0001$), равно как и увеличение размеров печени и селезенки, чего вообще не встречалось в группе Лайм-гепатита. То же касалось снижения веса и диспептических расстройств. Для группы больных Лайм-гепатитом было характерно повышение температуры ($p < 0,0001$) и артралгии ($p = 0,026$). Что касается остальных симптомов (другие внепеченочные проявления и полное

отсутствие жалоб) у больных обеих групп, разность в их частоте не была статистически достоверной.

Таблица 25

Клинические проявления поражения печени
у больных Лайм-гепатитом и у больных
хроническими вирусными гепатитами В, С и В+С

Клинические признаки	Лайм-гепатит n=30	Хронические вирусные гепатиты n=50	p
Общая слабость	26 (86,7%)	47 (94,0%)	нд
Боли или тяжесть в правом подреберье	1 (3,3%)	31 (62,0%)	p<0,0001
Повышение температуры	29 (96,7%)	9 (18,0%)	p<0,0001
Увеличение печени	0	29 (58,0%)	
Увеличение селезенки	0	7 (14,0%)	
Диспептические расстройства	0	23 (46,0%)	
Снижение веса	0	11 (22,0%)	
Поражения почек (вторичный гломерулонефрит)	0	2 (4,0%)	нд
Артралгии	5 (16,7%)	1 (2,0%)	p=0,026
Отсутствие жалоб	1 (3,3%)	3 (6,0%)	нд

Таким образом, по сравнению с хроническими вирусными гепатитами Лайм-гепатит отличается более скудной клинической картиной поражения печени.

Частота повышения различных биохимических показателей у больных изучаемых групп до начала лечения показана в табл.26. При сравнении изменений показателей функциональных проб печени у больных Лайм-гепатитом и больных хроническими вирусными гепатитами до начала лечения

(табл.26) видно, что частота повышения уровня АЛТ и АСТ при обоих заболеваниях отличается незначительно, и это отличие статистически не достоверно.

Таблица 26

Доля больных Лайм-гепатитом
и больных хроническими вирусными гепатитами
с измененными биохимическими показателями крови
до начала терапии

Лабораторные параметры	Лайм-гепатит	Хронический вирусный гепатит	р
Аланинаминотрансфераза	n=30 29 (96,7%)	n=50 50 (100,0%)	нд
Аспартатаминотрансфераза	n=30 20 (66,7%)	n=50 41(82,0%)	нд
Билирубин не прямой	n=30 1 (3,3%)	n=50 8 (16,0%)	нд
Щелочная Фосфатаза	n=12 8 (66,7%)	n=50 7(14,0%)	p=0,001
Лактатдегидрогеназа	n=10 9 (90,0%)	n=50 8(16,0%)	p<0,0001
Гаммаглутамилтранспептидаза	n=8 2 (25,0%)	n=50 9(18,0%)	нд

Разница в частоте повышения уровня билирубина и ГГТП также не была статистически значимой. Что касается повышения уровней щелочной фосфатазы и ЛДГ, то они значительно чаще были повышены у больных Лайм-гепатитом ($p=0,001$ и $p<0,0001$).

Как указывалось в гл.II, больные Лайм-гепатитом получали антибиотикотерапию, которая в среднем продолжалась $15,97 \pm 3,34$ дня. Учитывая то, что продолжительность противовирусного лечения в группе хронических вирусных гепатитов значительно превышала эту длительность лечения, частота повышения исследуемых показателей у больных

хроническими вирусными гепатитами была также изучена в сроки, соответствующие продолжительности лечения больных Лайм-гепатитом (табл.27)

Таблица 27

Число больных Лайм-гепатитом с измененными биохимическими показателями крови по окончании патогенетической терапии и больных хроническими вирусными гепатитами в те же временные сроки на фоне лечения

Лабораторные параметры	Исследование сразу после окончания лечения у больных Лайм-гепатитом	Исследование через 2-3 недели от начала лечения больных хроническими вирусными гепатитами	p
Аланинаминотрансфераза	n=17 7 (41,2%)	n=50 28 (56,0%)	нд
Аспартатаминотрансфераза	n=17 5 (29,4%)	n=50 16(32,0%)	нд
Билирубин непрямой	n=17 0	n=43 4 (9,3%)	нд
Щелочная фосфатаза	n=12 2 (16,7%)	n=36 3 (8,3%)	нд
Лактатдегидрогеназа	n=7 3 (42,9%)	n=38 4(10,5%)	нд
Гаммаглутамилтранспептидаза	n=7 1 (14,3%)	n=38 2(5,3%)	нд

Примечание: в каждой графе приведено количество (n) обследованных больных.

При сравнении частоты повышения уровней исследуемых показателей у больных Лайм-гепатитом по окончании антибиотикотерапии и у больных хроническими вирусными гепатитами в соответствующие временные сроки, статистически значимых различий не было ни по одному показателю.

Понятно, что продолжение противовирусной терапии интерфероном-альфа, которое больные получали минимально 6 месяцев, привело к дальнейшему снижению числа больных с повышенными биохимическими показателями в группе больных хроническими вирусными гепатитами.

Таблица 28

Средние показатели аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и билирубина у больных Лайм-гепатитом и больных хроническими вирусными гепатитами до и после окончания патогенетической терапии

	Лайм-гепатит		Хронические вирусные гепатиты		р
	До лечения 1	После лечения 2	До лечения 3	После лечения 4	
Аланин-аминотрансфераза ед/л	118,21±31,44 n=30	71,49±45,92 n=17	165,56±79,21 n=50	49,32±19,67 n=50	$p_{1,3}<0,000$ $p_{2,4}=нд$
Аспартат-аминотрансфераза ед/л	78,49±39,65 n=30	55,32±27,44 n=17	101,39±42,23 n=50	39,55±18,01 n=50	$p_{1,3}=нд$ $p_{2,4}=нд$
Билирубин непрямой ммоль/л	17,20±1,98 n=30	16,59±2,10 n=17	22,03±2,43 n=50	17,32±1,87 n=50	$p_{1,3}=нд$ $p_{2,4}=нд$

р - рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни

Изменения среднего уровня АЛТ и АСТ у больных Лайм-гепатитом и больных хроническим вирусным гепатитом, рассчитанные на всех больных, включенных в группу, до и по окончании лечения представлены в табл. 28.

Таким образом, средний уровень АЛТ был достоверно выше до лечения в группе больных хроническими вирусными гепатитами в сравнении с группой больных Лайм-гепатитом ($p_{1,3} < 0,0001$). По окончании лечения различие данного показателя в двух группах было не существенным. При сравнении средних уровней АСТ и билирубина в группе больных с Лайм-гепатитом и хроническими вирусными гепатитами до лечения и по окончании его снижение не было статистически значимо.

Таблица 29

Средние показатели лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы у больных Лайм-гепатитом и хроническими вирусными гепатитами до и после окончания патогенетической терапии

Лабораторные параметры	Лайм-гепатит		Хронические вирусные гепатиты		p
	До лечения 1	После лечения 2	До лечения 3	После лечения 4	
Лактат-дегидрогеназа ед/л	321,13±31,44 n=10	165,72±34,05 n=7	169,23±33,76 n=50	110,67±43,22 n=44	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,4} = 0,002$
Щелочная фосфатаза ед/л	343,38±77,99 n=12	178,44±45,11 n=12	204,76±34,06 n=50	187,01±36,12 n=40	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,4} = \text{нд}$
Гамма-глутамил-транс-пептидаза ед/л	78,98±21,43 n=8	49,07±21,09 n=7	89,54±27,65 n=50	43,33±25,02 n=42	$p_{1,3} = \text{нд}$ $p_{2,4} = \text{нд}$

p - рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни

Изменения остальных биохимических показателей в обеих анализируемых группах до и после окончания лечения представлены в табл 29. Средний уровень исследуемых величин рассчитан на всех больных, включенных в исследование, включая тех, у кого были нормальные показатели.

Средние показатели ЛДГ, рассчитанные на всех больных, у кого этот показатель был исследован, до начала лечения были существенно выше у больных Лайм-гепатитом ($p_{1,3} < 0,001$), по окончании лечения это соотношение сохранилось ($p_{2,4} = 0,002$). Уровень Щф до начала лечения был значительно выше в группе больных Лайм-гепатитом ($p_{1,3} < 0,001$), по окончании лечения уровень Щф в двух группах существенно не отличался. Различия среднего показателя ГГТП у больных рассматриваемых групп не были статистически значимыми.

Таким образом, до начала лечения у больных Лайм-гепатитом показатели ЛДГ и Щф были существенно выше по сравнению с больными хроническими вирусными гепатитами, тогда как у больных хроническими вирусными гепатитами до начала терапии наблюдался более высокий уровень АЛТ. По окончании лечения в группе больных Лайм-гепатитом сохранялся достоверно более высокий в сравнении с группой хронических вирусных гепатитов уровень ЛДГ ($p_{2,4} = 0,002$).

Результаты серологического исследования на антитела к *B. burgdorferi* сывороток крови больных Лайм-гепатитом и больных хроническими вирусными гепатитами до начала лечения представлены в табл. 30.

Таблица 30

Результаты серологического исследования на антитела к *B. burgdorferi* сывороток крови больных Лайм-гепатитом и больных хроническими вирусными гепатитами до начала лечения.

	Болезнь Лайма с признаками поражения печени		Хронические вирусные гепатиты	
	нРИФ	ИФА	нРИФ	ИФА
Число больных обследованных	19	8	18	14
Число больных с положительн. результатом	4 (21,1%)	5 (62,5%)	0	1 (7,1%)

В отличие от пациентов с Лайм-гепатитом, среди больных хроническими вирусными гепатитами при исследовании в нРИФ с антигеном *B.burgdorferi* не было получено ни одного положительного результата. При исследовании методом ИФА в первой группе было 62,5% положительных результатов, а в группе больных хроническими вирусными гепатитами - только у одного больного ($p=0,011$) с хроническим активным гепатитом В+С умеренной степени активности определялись антитела *B.burgdorferi* и IgG, и IgM класса. В анамнезе у этого больного не было указаний на укус клеща, хотя он проживает в сельской местности, а при осмотре не было жалоб, соответствующих острому периоду БЛ. В целом, при серологическом исследовании на антитела к *B.burgdorferi* были выявлены статистически значимые различия в частоте положительных результатов ($p=0,004$) с существенным преобладанием их в группе больных Лайм-гепатитом. Появление среди больных хроническими вирусными гепатитами пациента с антителами к *B.burgdorferi* отражает частоту регистрации диагностических титров в популяции.

В целом, при сравнении клинико-лабораторных данных, полученных при изучении групп больных Лайм-гепатитом и больных хроническими вирусными гепатитами В, С, В+С, следует отметить преобладание женщин среднего возраста среди больных первой группы. Клинические проявления гепатита, такие как боли и тяжесть в правом подреберье значительно чаще отмечали больные хроническими вирусными гепатитами, а увеличение размеров печени и селезенки отмечено только у них. В то же время, повышение температуры было более характерно для изучаемой группы больных Лайм-гепатитом, причиной чего, скорее всего, являлось основное заболевание, а не воспаление печеночной паренхимы. В лабораторных показателях у больных Лайм-гепатитом значительно чаще, чем в группе хронических вирусных гепатитов, регистрировался повышенный уровень щелочной фосфатазы и ЛДГ. До начала лечения у больных Лайм-гепатитом показатели ЛДГ и Щф были существенно выше по сравнению с больными хроническими вирусными гепатитами. У больных хроническими вирусными гепатитами до начала терапии наблюдался более высокий уровень АЛТ. По окончании лечения в группе больных Лайм-

гепатитом сохранился достоверно более высокий в сравнении с группой хронических вирусных гепатитов уровень ЛДГ.

V.2. Сравнительная морфологическая характеристика поражения печени при болезни Лайма и при хроническом вирусном гепатите

Как было указано в гл.II, чрезкожная аспирационная биопсия печени была проведена всем больным хроническими вирусными гепатитами 50 (100,0%) и четырем больным Лайм-гепатитом (9,1%).

Для сравнительной морфологической характеристики гепатитов из группы больных хроническими вирусными гепатитами нами были отобраны биоптаты печени 10 больных (3 чел. – HBV, 3 чел. – HBV+HCV, 4 чел. – HCV) с минимальной и мягкой гистологической активностью хронического гепатита, как наиболее соответствующей по степени воспалительно-некротических изменений в печени, обнаруженных у больных Лайм-гепатитом.

Таблица 31

Сравнительная характеристика морфологических признаков гепатита у больных хроническим вирусным гепатитом В, С, В+С минимальной и мягкой гистологической активности (n=10) и Лайм-гепатитом (n=4).

Морфологический признак	Количество больных с признаком	
	Хронический вирусный гепатит	Лайм-гепатит
Инфильтрация портальной стромы:		
1.Преимущественно лимфоцитами	9	0*
2.Преимущественно макрофагами	1	1
3.Преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами	0	3

Морфологический признак	Количество больных с признаком	
	Хронический вирусный гепатит	Лайм-гепатит
Пролиферация холангиол: 1. Диффузная 2. Краевая и перипортальная	5 1	1 3**
Деструкция эпителия холангиол: 1. Очаговый некроз эпителия 2. Инфильтрация преимущественно лимфоцитами 3. Инфильтрация преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами	1 2 0	3** 0 3
Перипортальные некрозы	1	3**
Инфильтрация синусоидов: 1. Преимущественно лимфоцитами 2. Преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами	10 1	0 2
Пролиферация синусоидальных клеток	7	2
Очаговые некрозы гепатоцитов: 1. С лимфоцитарной реакцией 2. С макрофагальной реакцией	7 2	1 3
Белковая дистрофия гепатоцитов: 1. Диффузная 2. Перипортальной зоны	10 0	0 2
Жировая дистрофия гепатоцитов	2	2
Полиморфизм гепатоцитов: 1. Анизоцитоз 2. Анизонуклеоз 3. Многоядерные гепатоциты (более 2 ядер)	6 2 1	3 2 2
Митозы	1	3**

Примечание: * - при отсутствии признака (n=0) статистическая значимость не определялась [9]

** - при сравнении двух групп точным критерием Фишера $p=0,041$

В целом, преобладание различных морфологических признаков гепатита в группе больных хроническим вирусным гепатитом (В, С, В+С) и в группе больных Лайм-гепатитом представлено в табл. 31. Как видно, при хронических вирусных гепатитах в инфильтрации портальной стромы преобладают лимфоциты (что соответствует вирусной природе заболевания), а при Лайм-гепатите среди клеток, инфильтрирующих портальную строму, было больше макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов, что вероятно является отражением воспалительной реакции на инфекционный агент. Обращает на себя внимание тот факт, что при Лайм-гепатите имелись признаки холестаза: краевая пролиферация холангиол, деструкция эпителия холангиол с его очаговыми некрозами и инфильтрация преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами. Так же особенностью гистологической картины Лайм-гепатита можно считать выраженный полиморфизм гепатоцитов (встречаются трех- и четырехядерные клетки) и наличие митозов (фигуры митозов легко определялись в каждом поле зрения), в сравнении с картиной при хроническом вирусном гепатите, где митозы встречались крайне редко.

В целом, следует отметить, что при сравнении морфологической картины при хроническом вирусном гепатите и Лайм-гепатите были выявлены различия в характере инфильтрации портальной стромы и очаговых некрозов (преобладание макрофагальной и полиморфноядерной лейкоцитарной инфильтрации при ЛБ), наличии гистологических признаков холестаза, различия в характере жировой и белковой дистрофии, а также полиморфизм и повышенная митотическая активность гепатоцитов при ЛБ.

Глава VI

Обсуждение полученных результатов

Болезнь Лайма - относительно новая нозологическая форма, выделенная благодаря интенсивным научным разработкам американских и западноевропейских ученых в конце 70х - начале 80х годов этого столетия. В настоящее время под названием БЛ объединены согласно общности их этиологии известные ранее, но разрозненные синдромы поражения кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата и других систем. Заболевание внесено в Международную статистическую классификацию болезней и связанных медицинских проблем 10 пересмотра.

Болезнь Лайма – природно-очаговое заболевание, характеризующееся многообразием клинических проявлений, некоторые из которых требуют дальнейшего изучения. Территория Среднего Урала высоко эндемична по Лайм-боррелиозу. Поражение печени при БЛ наблюдается у 15-20% [30,140, 201] больных. При этом характерно повышение уровня трансаминаз на фоне минимальных жалоб со стороны органов пищеварения, отмечается также в целом благоприятное течение этой симптоматики, особенно на фоне антибактериальной терапии [140,201].

В России Лайм-гепатит еще не изучен, не диагностируется и зачастую он либо трактуется как хронический вирусный гепатит у больного Лайм-боррелиозом, либо игнорируется. Его проявления, течение и частота остаются неизвестными. Хотя есть предположения, что они имеют благоприятное течение, в целом исходы поражения печени при ЛБ не изучены. Не известны факторы риска развития Лайм-гепатита и его возможной хронизации. Нет описаний одновременной инфицированности *B.burgdorferi* и вирусом гепатита.

Таким образом, явно недостаточная изученность данного вопроса определила цель данного исследования, которая заключалась в выявлении особенностей клинико-лабораторных и морфологических проявлений поражения печени при болезни Лайма в сравнении с хроническими вирусными гепатитами с целью разработки принципов диагностики и дифференциальной диагностики Лайм-гепатита.

Для проведения исследования было отобрано 84 больных БЛ с мигрирующей эритемой в остром периоде инфекции. Так как ведущим признаком, позволяющим заподозрить повреждение печени, является повышение уровня некоторых биохимических показателей, то сыворотка всех больных была исследована на функциональные пробы печени. В исследование не включались больные, у которых в анамнезе были указания на перенесенный гепатит любого происхождения или на регистрировавшееся ранее повышение уровня трансаминаз, злоупотребление алкоголем, наличие гастроэнтерологической патологии в анамнезе (заболевания желчевыводящих путей, панкреатиты, язвенная болезнь, паразитарные заболевания), прием гепатотоксичных препаратов, назначенных по поводу какого-либо другого заболевания (антибиотиков, противотуберкулезных препаратов, амидопирин и других) не ранее, чем за 3 месяца до включения в исследование.

В группу, состоявшую из 44 больных БЛ, вошли больные с повышенными биохимическими показателями, другую группу из 40 чел. составили больные без признаков поражения печени. Также в исследование было включено 50 больных хроническими вирусными гепатитами В, С, В+С, как наиболее часто встречающиеся среди гепатитов в Уральском регионе. По возрастно-половому составу группа больных БЛ с поражением печени не отличалась от группы больных БЛ без признаков поражения печени: среди той и другой группы больных 1/3 часть составили женщины в возрасте 50 лет и старше, что полностью соответствовало данным литературы [37,202].

Все 84 больных БЛ были обследованы на маркеры вирусного гепатита В и С методом ИФА. Наибольшая часть больных группы БЛ без поражения печени (92,5%) либо совсем не имела, либо у них определялись признаки перенесенной ранее инфекции гепатитами В. Доля больных, у которых определялись антитела к вирусу гепатита С, составила 5%, что не существенно больше в сравнении с частотой распространения среди безвозмездных доноров крови по Свердловской области, которая в 1999 г. составляла 2,8% ($p=0,739$) [13]. Один больной (2,5%) с положительным HBsAg, антителами к HBeAg и антителами к коровскому антигену класса IgG был отнесен к подгруппе персистенции вируса гепатита В и, в дальнейшем, не

был включен в группу больных с микст-инфекцией БЛ и хронического вирусного гепатита, так как у него сохранялся нормальный уровень трансаминаз. Процент больных с признаками персистирующей инфекции гепатита В в изучаемой группе (2,5%) практически совпадал с процентом «носителей» инфекции в среднем по России в 1999 г. среди здорового взрослого населения (2,4%) [55].

В то же время, полное отсутствие признаков инфекции вирусами гепатитов В и С среди больных БЛ с признаками поражения печени было у значительно меньшего числа больных, чем в группе БЛ без признаков поражения печени ($p=0,018$). Маркеры вирусного гепатита В, как следы перенесенной вирусной инфекции встречались с одинаковой частотой в обеих группах ($p=0,902$). Что касается количества больных с признаками персистирующей и реплицирующей инфекции гепатита В, то этих больных было в 10 раз больше в группе БЛ с признаками поражения печени ($p=0,001$). В литературе отсутствуют сообщения о поиске и частоте инфицированности вирусами гепатитов у больных БЛ, хотя имеются указания на необходимость подобного проведения исследования [128,140]. В группе БЛ с признаками поражения печени, исследование сывороток крови на присутствие ДНК вируса гепатита В методом ПЦР проводилось больным с признаками персистенции вируса и его репликации, а на РНК вируса гепатита С - всем больным с антителами к вирусу С (14 больных). Кроме того, еще 7 больным с результатами маркеров вирусного гепатита В, которые трудно было четко расценить как персистенцию вируса или как следы перенесенной инфекции была сделана ПЦР.

В дальнейшем, в подгруппу больных с микст-инфекцией (БЛ и хронический вирусный гепатит) с учетом результатов ПЦР вошли 14 чел. Таким образом, в группе больных БЛ с признаками поражения печени было отмечено накопление больных хроническим вирусным гепатитом В, гепатитом С и В+С по сравнению с больными БЛ без поражения печени.

В результате, группа больных БЛ с признаками поражения печени была разделена на группу больных Лайм-гепатитом (у которых при обследовании не было выявлено лабораторных признаков инфекции вирусами гепатитов) - 30

чел. и группу больных с микст-инфекцией (БЛ и хронический вирусный гепатит) – 14 чел.

Частота основных клинических проявлений БЛ у больных Лайм-гепатитом и больных БЛ без признаков поражения печени была практически одинаковой. Так, это касалось синдрома инфекционного токсикоза, который наблюдался у большей части больных обеих групп, поражения нервной системы, протекавшем в виде полирадикулонейропатии, и опорно-двигательного аппарата (Лайм-артрит, артралгии, миалгии, миозиты). Повышение температуры тела чаще проявлялось субфебрильной температурой. Таким образом, больные Лайм-гепатитом не отличались от остальных больных по проявлениям БЛ, что соответствует данным других исследователей [140].

Изучение клинических проявлений со стороны печени среди больных Лайм-гепатитом выявило, что симптоматика была выражена слабо у всех больных этой группы, что не расходится с данными литературы и соответствует описанию Лайм-гепатита в других географических зонах [140,201,108]. Увеличение печени не наблюдалось ни у одного больного, а боли в области правого подреберья - только у 3,3%. Наиболее часто встречались общая слабость и субфебрильная температура тела. Причиной субфебрилитета, наблюдавшегося у 96,7% больных, следует в большей степени считать БЛ, а не гепатит.

Первое исследование функциональных проб печени проводилось у всех больных в дебюте заболевания до начала патогенетической терапии. На первом этапе исследования у больных Лайм-гепатитом чаще всего повышался уровень АЛТ (96,7%), за ним по частоте стояли ЛДГ (90,0%) и АСТ со Щф (66,7%), и реже всего изменялся уровень билирубина (и только непрямого). АЛТ является наиболее чувствительным и информативным показателем для гепатита практически любой этиологии и стадии, в то время как ЛДГ является гликолитическим ферментом, повышение которого более характерно для острой фазы инфекционного гепатита и в меньшей степени для ряда других заболеваний печени [23]. Именно повышение этих двух показателей (АЛТ и ЛДГ) отмечено, как наиболее часто встречающееся, у больных с Лайм-

гепатитом в единственной в литературе работе Kazakoff M.A. и Sinusas K., описывающей лабораторные изменения у больных БЛ [140].

В целом, после проведения этиотропного лечения наблюдалось существенное снижение числа больных Лайм-гепатитом с сохраняющимися изменениями функциональных проб печени с каждым последующим исследованием. Наиболее значительным оно оказалось при сравнении групп больных до лечения и сразу после его окончания, когда уровни наиболее часто повышенных показателей (АЛТ, АСТ, ЛДГ, Щф) нормализовались у 55,5% больных. Через 8 мес. из 24 больных только у 3 чел. (12,5%) сохранялись повышенными исследуемые величины. Таким образом, у 87,5% больных БЛ к концу наблюдения полностью исчезли все проявления гепатита. Эффективность антибиотиков в отношении БЛ доказана многочисленными работами в литературе [29, 63, 71, 86, 167, 202]. Существуют данные о том, что антибиотикотерапия эффективна и в отношении Лайм-гепатита [29, 30].

Существует вероятность, что у больных с сохраняющимся после проведения этиотропной терапии биохимическими признаками гепатита (12,5%) имел место гепатит другой этиологии (другой вирус гепатита, нераспознанный аутоиммунный гепатит, болезни накопления и ряд других). Уточнение этих причин требует дальнейших исследований.

Уровень АЛТ в среднем у больных с его повышенными показателями при первом исследовании превышал норму в 2,6 раза. Средний уровень АСТ при первом исследовании составлял 2 нормы. Таким образом, повышение уровня трансаминаз даже исходно не было высоким и составляло в среднем 3-2,5 нормы. Такие же данные приводятся в работах Kazakoff M.L. (1993) и Horwitz H.W. (1996) [128, 140].

Ни у одного больного не наблюдалось желтухи, а уровень непрямого билирубина при первом исследовании был незначительно повышен только у одного больного (3,3%) и у 2 (6,6%) больных при исследовании через 3-4 мес. после окончания лечения, что соответствует результатам, полученным M.Kazakoff с соавт., который указывает на низкую частоту гипербилирубинемии у больных Лайм-гепатитом (2,7%).

Уровень щелочной фосфатазы был повышен у 66,7% и составил 1,5-2 нормы. Число больных с повышенным уровнем щелочной фосфатазы значительно снизилось сразу по окончании лечения. К сожалению ни в одной работе, посвященной БЛ, нет данных об изменениях Щф при Лайм-гепатитах.

С целью оценки специфического гуморального иммунного ответа при Лайм-гепатите было проведено серологическое исследование на антитела к *B. burgdorferi s.l.* до начала антибиотикотерапии. В первые 4 недели от начала заболевания серопозитивными в нРИФ оказалась 1/5 часть, а в ИФА чуть более 1/2 части обследованных больных с Лайм-гепатитом, что соответствует данным, полученным ранее при обследовании больных БЛ без поражения печени [17]. Ложно-отрицательные результаты в нРИФ и ИФА могут наблюдаться на ранней стадии инфекции: до 2-4й недели заболевания они объясняются тем, что специфический иммунный ответ при БЛ развивается медленно. Так, согласно A.C.Steere (1989) [201], только у 30-40% пациентов с МЭ обнаруживаются IgM антитела к возбудителю. Спустя 2-4 недели в целом антитела к *B. burgdorferi s.l.* определяются у 60-70% больных БЛ, когда наряду с IgM антителами начинают определяться IgG антитела.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 6,3% больных были впервые выявлены камни желчного пузыря, не имевшие никаких клинических проявлений. У остальных больных при УЗИ патологии гепатобилиарной системы обнаружено не было, что подтверждало тот факт, что среди больных Лайм-гепатитом не было больных с хроническими заболеваниями органов гепатобилиарной системы.

Всем больным Лайм-гепатитом сразу после исследования показателей функциональных проб печени была назначена антибиотикотерапия. К концу лечения у всех больных нормализовалась температура тела, исчезли мигрирующая эритема, симптомы поражения опорно-двигательного аппарата, головная боль, потливость, уменьшились неврологическая симптоматика и общая слабость, то есть исчезли симптомы, характерные для острой фазы собственно БЛ. Этот факт подтверждает эффективность антибиотиков при лечении мигрирующей эритемы [29, 195] и делает маловероятным сохранение инфицированности *B. burgdorferi* у этих больных.

Морфологическая картина печени у больных Лайм-гепатитом была исследована у 4 больных, у всех до начала этиотропной терапии. Из них трое больных при первом исследовании биохимических показателей крови кроме повышения уровня аминотрансфераз, имели также и значительно повышенный уровень Щф, что позволило заподозрить присутствие холестатического компонента в генезе поражения печени. Гистологическая картина, полученная при исследовании биоптатов печени этих больных, характеризовалась умеренной очаговой обструкцией желчных протоков: очаговыми некрозами желчного эпителия, сегментарным нарушением целостности базальной мембраны пораженных желчных протоков, пролиферацией портальных и внутридольковых желчных протоков и краевым расположением пролиферируемых холангиол в некоторых трактах. Подобных описаний в литературе нам не встретилось. Представляется, что нам удалось описать отдельный вариант Лайм-гепатита характеризующийся лабораторными и морфологическими признаками холестаза.

Кроме того, в инфильтратах портальных трактов преобладали не лимфоциты (что более характерно для гепатитов вирусной этиологии [49]), а макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты. В двух случаях отмечался выраженный полиморфизм гепатоцитов и наблюдались митозы, которые в норме и при поражениях печени другой природы встречаются довольно редко [49]. Литературные данные по вопросу морфологического исследования печени у больных БЛ крайне скудны. Существует лишь работа Duray P.H. (1989) [107], где есть указания на большое число митозов гепатоцитов, наблюдавшееся у больной БЛ в остром периоде заболевания, лейкоцитарную инфильтрацию и гиперплазию купферовских клеток.

Полученные у больных Лайм-гепатитом морфологические данные были расценены как проявления острого гепатита с умеренно выраженным холестатическим компонентом и повышенной митотической активностью гепатоцитов. Окраска препарата азотнокислым серебром для выявления *B.burgdorferi s.l* в исследуемой ткани не позволила определить самого возбудителя заболевания в гепатоцитах, который вообще редко обнаруживается при окраске [107,108]. По данным литературы *B.burgdorferi s.l*

в начальном периоде болезни обнаруживали в коже (в области мигрирующей эритемы), в крови, в спинномозговой жидкости, мозговых оболочках, а также в участках миокарда, сетчатки, мышц, костей, селезенки и печени [201]. Этот организм является стимулятором фактора некроза опухоли, интерлейкина –1 и других медиаторов воспаления [178, 218]. Вероятно, именно инфекционный агент играет решающую роль в развитии картины гепатита у больных БЛ, в пользу чего говорит морфологическая картина умеренно выраженного острого гепатита, а также характер клеточной инфильтрации. Повышенную митотическую активность гепатоцитов и выраженный их полиморфизм в ткани без признаков неопластического процесса можно расценить как своеобразную воспалительную реакцию клеток на инфекционный агент с усиленной регенераторной активностью.

При сравнении клинических проявлений поражения печени у больных Лайм-гепатитом и больных с микст-инфекцией, именно среди больных последней группы отмечено увеличение числа пациентов с жалобами на боли и тяжесть в правом подреберье ($p=0,001$), а диспептические расстройства регистрировались только в этой группе. В то же время, повышение температуры тела чаще наблюдалось у больных без признаков инфицированности вирусами гепатитов ($p=0,002$), так как являлось проявлением синдрома инфекционного токсикоза при БЛ, как симптома основного заболевания. Таким образом, Лайм-гепатит протекал с минимальными клиническими проявлениями со стороны печени.

При сравнении средних показателей биохимического исследования крови в группе Лайм-гепатита и больных микст-инфекцией уровни АЛТ и АСТ были выше в подгруппе микст-инфекции, а показатели Щф, ЛДГ и ГГТП регистрировались существенно выше первой группе больных. Эти данные свидетельствуют о том, что синдром цитолиза был более выраженным у больных хроническими вирусными гепатитами, а синдром холестаза оказался более характерным для больных Лайм-гепатитом. Как уже указывалось, на сегодняшний день в литературе существуют данные о синдроме умеренно выраженного цитолиза, но нет данных подтверждающих или отвергающих

возможность развития умеренно выраженного холестаза у больных Лайм-гепатитом.

Неудовлетворительные результаты лечения антибактериальными препаратами у больных БЛ с поражением печени ассоциировались с признаками инфицированности вирусами гепатитов. Именно в этой группе к концу наблюдения отмечена наибольшая частота больных с повышенными уровнями АЛТ и АСТ. В целом, доля больных с изменениями биохимических показателей к концу наблюдения среди больных с микст-инфекцией составила 57,1%, что было существенно больше, чем у больных Лайм-гепатитом (12,5%, $p=0,008$), это подтверждает данные литературы о доброкачественности поражения печени при БЛ [107,194,201] и впервые демонстрирует, что неудовлетворительные результаты лечения связаны не с сохранением инфекции *B.burgdorferi* s.l, а с фоновой патологией, которая ранее не была диагностирована.

Для дифференциальной диагностики Лайм-гепатита была изучена группа больных хроническими вирусными гепатитами, а не острыми, так как клиническая картина острого вирусного гепатита и лабораторные показатели, характерные для него, по яркости и тяжести клинико-лабораторной симптоматики несопоставимы с картиной поражения печени при БЛ. В результате удалось выделить основные признаки для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

По полу и возрасту группа больных Лайм-гепатитом имела существенные отличия от группы больных хроническими вирусными гепатитами: в первой из них наибольшую долю составили женщины, и особенно старших возрастных групп, во второй чаще встречались молодые мужчины. Такое различие можно объяснить тем фактом, что среди больных хроническими вирусными гепатитами, наблюдающимися в областном гепатологическом центре, большую долю составляют люди молодого возраста, употребляющие наркотические средства, среди которых преобладают мужчины. Кроме того, особенностью отбора больных в группу хронического вирусного гепатита явилось то, что в нее не включались пациенты старше 60

лет. Преобладание женщин среди больных БЛ отмечается многими авторами [30,34,109, 136,198].

Среди клинических проявлений поражения печени, самым частым симптомом при обоих заболеваниях была общая слабость, которая регистрировалась в обеих группах практически с одинаковой частотой. Боли и тяжесть в правом подреберье, увеличение размеров печени и селезенки существенно чаще отмечали больные хроническими вирусными гепатитами ($p<0,05$). То же касалось снижения веса и диспептических расстройств ($p<0,05$). Для группы больных Лайм-гепатитом было характерно повышение температуры и артралгии ($p<0,05$). Таким образом, по сравнению с хроническими вирусными гепатитами Лайм-гепатит отличался более скудной клинической картиной поражения печени, включая как локальные, так и общие его проявления.

При сравнении изменений показателей функциональных проб печени у больных Лайм-гепатитом и больных хроническими вирусными гепатитами до начала лечения частота повышения уровня АЛТ и АСТ при обоих заболеваниях отличалась незначительно. Разница в частоте повышения уровня билирубина и ГГТП также не была статистически значимой. Что касается повышения уровней щелочной фосфатазы и ЛДГ, то они значительно чаще были повышены у больных Лайм-гепатитом ($p<0,05$). Следовательно, холестатический компонент чаще присутствовал у больных Лайм-гепатитом, в сравнении с больными хроническими вирусными гепатитами.

При сравнении частоты повышения уровней исследуемых показателей у больных Лайм-гепатитом по окончании антибиотикотерапии и у больных хроническими вирусными гепатитами в соответствующие временные сроки статистически значимых различий не было ни по одному показателю, что говорит об эффективности этиотропной терапии как в той, так и другой группе.

Средние уровни аминотрансфераз были максимальными до лечения в обеих группах больных, но средний уровень АЛТ был достоверно выше в группе больных хроническими вирусными гепатитами ($p<0,05$), что говорит о более выраженном синдроме цитолиза гепатоцитов в этой группе. Однако

уровень Щф до начала лечения был значительно выше в группе больных Лайм-гепатитом ($p < 0,05$),

При серологическом исследовании больных хроническими вирусными гепатитами в нРИФ с антигеном *B.burgdorferi* не было получено ни одного положительного результата. При исследовании методом ИФА в группе больных хроническими вирусными гепатитами положительный результат был только у одного больного с хроническим активным гепатитом В. Появление среди больных хроническими вирусными гепатитами пациента с антителами к *B.burgdorferi* отражает лишь частоту регистрации диагностических титров в популяции.

Для сравнительной морфологической характеристики гепатитов из группы больных хроническими вирусными гепатитами нами были отобраны биоптаты печени 10 больных с минимальной и мягкой гистологической активностью. Это обусловлено тем, что выраженный некротический, инфильтративный и фибротический компонент, который встречается в гистологической картине вирусных гепатитов более высокой степени активности не сопоставим с умеренно выраженным некротическим процессом, который наблюдался у больных БЛ с признаками поражения печени. В целом, характер полученной гистологической картины при исследовании биоптатов печени больных хроническими вирусными гепатитами полностью соответствовал минимальной и мягкой степени гистологической активности хронического вирусного гепатита по классификации Knodell и Desmet.

При сравнении гистологической картины у больных Лайм-гепатитом и хроническим вирусным гепатитом получены следующие данные: при хронических вирусных гепатитах в инфильтрации портальной стромы преобладают лимфоциты (что соответствует вирусной природе заболевания [49]), а при Лайм-гепатите среди клеток инфильтрирующих портальную строму было больше макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов. Обращал на себя внимание тот факт, что при Лайм-гепатите реакция со стороны холангиол была более выраженной с умеренно выраженными признаками холестаза: краевой пролиферацией холангиол, деструкцией эпителия холангиол с его очаговыми некрозами и инфильтрацией преимущественно полиморфноядерными

лейкоцитами. Так же особенностью гистологической картины Лайм-гепатита можно считать выраженный полиморфизм гепатоцитов и наличие митозов, в сравнении с картиной при хроническом вирусном гепатите, где митозы встречались крайне редко.

Шести больным микст-инфекцией БЛ и хроническим вирусным гепатитом, у которых уровень трансаминаз превышал норму в 5 и более раз и их повышенный уровень сохранялся в течение минимум 4 месяцев, была сделана чрезкожная аспирационная биопсия печени.

Сравнивая гистологические исследования биоптатов печени, полученных у больных с микст-инфекцией и больных хроническим вирусным гепатитом, можно сделать вывод, что в гистологической картине печени больных микст-инфекцией доминировали признаки вирусной инфекции (преобладание лимфоцитов в клеточном инфильтрате, присутствие HBsAg или апоптозных телец), диффузный характер белковой дистрофии, отсутствие митозов в ядрах гепатоцитов, нерегулярное расположение пролиферирующих холангиол и отсутствие деструкции желчных протоков. В тоже время, наблюдались некоторые общие проявления с гистологической картиной, полученной при изучении печеночных биоптатов больных Лайм-гепатитом: определялась пролиферация желчных протоков, краевое расположение пролиферирующих холангиол в некоторых трактах, наличие полиморфноядерных лейкоцитов и жировая дистрофия единичных гепатоцитов. Следовательно, в морфологической картине биоптатов печени пациентов с микст-инфекцией БЛ и хронического вирусного гепатита присутствовали гистологические признаки обоих заболеваний с преобладанием картины хронического вирусного гепатита.

В целом, проведенный анализ показал высокую частоту признаков инфекции вирусов гепатита В и С среди больных БЛ с поражением печени. У больных микст-инфекцией были более выраженными клинические проявления заболевания со стороны печени и лабораторно-биохимические показатели. Отрицательные результаты этиотропного лечения поражения печени при БЛ в виде сохранения повышенного уровня ряда функциональных проб печени ассоциировались именно с инфекцией вирусами гепатитов. При

морфологическом исследовании у этих больных преобладали признаки, характерные для хронического вирусного гепатита.

Таким образом, опубликованные ранее наблюдения сохранявшихся изменений функциональных проб печени после антибиотикотерапии острой БЛ [30,194] могли быть обусловлены хронической инфекцией вирусами гепатита, не диагностированной ранее.

ВЫВОДЫ

1. Лайм-гепатит характеризуется скудной клинической симптоматикой и умеренным повышением уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ и ГГТП без нарушений пигментного обмена. После этиотропного антибактериального лечения к концу наблюдения наряду с исчезновением признаков БЛ у 87,5% больных Лайм-гепатитом полностью нормализовались функциональные пробы печени.
2. Наряду с синдромом цитолиза гепатоцитов, Лайм-гепатит может проявляться синдромом холестаза, характеризующимся повышением уровня щелочной фосфатазы и морфологической картиной очаговой обструкции холангиол.
3. По сравнению с больными хроническими вирусными гепатитами в группе пациентов с Лайм-гепатитом чаще наблюдалось повышение температуры тела, а также повышение уровней щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы; в то же время, боли в правом подреберье, увеличение печени, селезенки, диспептические расстройства, снижение веса и более высокий уровень АЛТ были характерными для хронического вирусного гепатита.
4. Морфологическая картина Лайм-гепатита характеризуется признаками острого воспаления с умеренно выраженными мелкоочаговыми некрозами гепатоцитов и единичными перипортальными некрозами. В отличие от гистологических изменений при хронических вирусных гепатитах, для Лайм-гепатита свойственны макрофагальная и полиморфноядерная лейкоцитарная инфильтрация, наличие минимальных признаков деструкции эпителия и холестаза, а также полиморфизм и повышенная митотическая активность гепатоцитов.

5. У 29,5% больных БЛ с поражением печени обнаружены признаки персистирования или репликации вирусов гепатитов В, что существенно выше, чем у больных БЛ без поражения печени. Антитела к вирусу гепатита С определялись у 11,4% ($p=0,510$). Среди больных с микст-инфекцией БЛ и вирусных гепатитов чаще отмечались боли и тяжесть в правом подреберье, а увеличение печени и диспептические расстройства регистрировались только в этой группе. Признаки инфицированности вирусом гепатита ассоциировались с сохранением повышенных уровней печеночных ферментов по окончании антибактериального лечения БЛ.

Практические рекомендации

1. Для диагностики Лайм-гепатита необходимо всем больным с БЛ исследовать уровень АСТ и АЛТ, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы до начала антибиотикотерапии.

2. У больных Лайм-гепатитом, не имеющих в анамнезе заболеваний печени и желчевыводящих путей, при исходном повышении уровня этих показателей, следует проводить их контрольное исследование по окончании антибиотикотерапии.

3. В отличие от хронического вирусного гепатита, нормализация уровня аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы по окончании курса лечения у больных Лайм-гепатитом не требует наблюдения за больными терапевта.

4. При исходно высоких показателях аминотрансфераз, превышающих норму в 4 и более раз, а также при отсутствии положительной динамики после этиотропной терапии БЛ необходимо обследовать больных на маркеры вирусного гепатита в ИФА, а выявление признаков персистенции или репликации вирусов гепатита требует исследования сыворотки крови больного методом ПЦР и соответствующего лечения и наблюдения.

5. Учитывая трудность диагностики и интерпретации лабораторных признаков гепатита, у больных БЛ с неэффективной антибиотикотерапией целесообразна консультация гепатолога.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосов М.Л. Клинико-эпидемиологическая и серологическая характеристика острого периода микст-инфекции болезни Лайма и клещевого энцефалита в эндемичном регионе Среднего Урала // Автореферат дисс. канд. м.н. - Пермь. 2000. –С.9.
2. Апросина З.Г. Хронические диффузные заболевания печени (современные тенденции) // Клин. фармакология и терапия. - 1996. - N1.-С.14-18.
3. Афанасьев А.Ю., Zubov C.B. с соавт. ИФА-диагностика в разграничении гепатита С острого и хронического течения // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. - 5 (N3). - прилож.1. - С.12.
4. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь – вирусные гепатиты // Изд. 2-е, переработанное и дополненное. – Москва. Амипресс. - 1999. – С.89-106.
5. Баранова Н.С., Лесняк О.М., Образцова Р. Г. и др. Особенности поражения периферической нервной системы при Лайм-боррелиозе в эндемичном районе России // Терап. архив. - 1997. - N5. - С.20-25.
6. Баранова Н.С. Особенности клиники и течения поражения нервной системы при Лайм-боррелиозе на Среднем Урале // Автореферат дисс. канд. м.н. - Ярославль. 1997. – С.26.
7. Барбур А.Г., Коренберг Э.И. Возбудитель болезни Лайма // Проблемы инфектологии. Под ред. акад. С.В. Покровского. - М. Медицина. - 1991. - С.181-187.
8. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Саяпина Е.С. с соавт. Концентрация первичных желчных кислот в сыворотке крови больных первичным билиарным циррозом печени // Сб. Тр. «Новые направления в гепатологии». – Санкт-Петербург. - 1996. – С.305.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика // Москва. Практика. - 1999. - С.323-351.

10. Деконенко Е.П., Стир А.С., Уманский К.Г. Клинические проявления и диагностика Лайм-боррелиоза // Терап. архив. - 1989. - т.61. - N10. - С.116-120.
11. Деконенко Е.П., Смирнов Ю.К., Уманский К.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика кольцевидной клещевой эритемы // Мед. паразитология. - 1986. - N 3. - С.75-79.
12. Деконенко Е.П., Уманский К.Г., Вирич И.Е. Основные синдромы неврологических нарушений при Лайм-боррелиозе // Тер. архив. - 1995. - N1. - С.52-56.
13. Ефимова О.С., Донцов Г.И., Слободенюк А.В., Федотова Т.Т. Особенности эпидемического процесса парентеральных вирусных гепатитов в 90-е годы и вакцинопрофилактика медицинских работников на территории Свердловской области // Вестник ОКБ N1 (Екатеринбург). - 2000. - вып.2, N1. - С.22-23.
14. Залесова В.В. Особенности клинических и офтальмологических проявлений болезни Лайма у детей // Автореферат дисс. канд. н. м. - Екатеринбург. 1998. - С.9-10.
15. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах // М.Медицина. - 1990. - С.220.
16. Ильина Н.С., Лесняк О.М., Волкова Л.И. Частота диагностических титров антител к *borrelia burgdorferi* и нейроборрелиоза среди больных с неврологическими заболеваниями в эндемичном районе России // Клин. медицина. - 1996. - N4. - С.49-52.
17. Иммунологический гуморальный ответ у больных Лаймской болезнью/ Скрипникова И.А., Ананьева Л.П., Барскова В.Г. и др. // Тер. архив. - 1995. - N11. - С.53-56.
18. Климушева Н.Ф., Лесняк О.М., Боева М.И., Лайковская Е.Э. Случай Лайм-боррелиоза с преимущественным поражением сердца (Лайм-кардит)// Тер. архив. - 1997. - N5. - С.76-77.
19. Клинические и серологические проявления Лаймской болезни в России / Ананьева Л.П., Скрипникова И.А., Барскова В.Г. и др. // Тер. архив. - 1995. - N 11. - С.38-42.

20. Клинико-серологическое изучение болезни Лайма на Северо-Западе СССР / Ананьева Л.П., Коренберг Э.И., Скрипникова И.А. и др. // Мед. паразитология. - 1990. - N 6. - С.28-31.
21. Клиника острого периода клещевого боррелиоза Лайма / Мебель В.Д., Беитришвили Г.А., Живич М.Б. и др. // Мед. паразитология. -1988. - N 3. - С.30-33.
22. Клинические варианты Лайм-боррелиоза в Кемеровской области / Кравчук Л.Н., Коренберг Э.И., Калинин М.И., Сысолятин В.А. // Мед. паразитология. - 1993. - N 1. - С.29-31.
23. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней // Москва. МЕДпресс. - 1999. - С.94-96.
24. Коренберг Э.И. Проблема болезни Лайма в России / В кн.: Проблемы клещевых боррелиозов. Под ред. Э.И. Коренберга. - М., 1993. - С.13-21.
25. Коренберг Э.И. Болезнь Лайма // Мед. паразитология. - 1993. - N1. - С.48-51.
26. Крючечников В.Н., Горелова Н.Б., Щербаков С.В. Идентификация боррелий и итоги изучения изолятов возбудителя болезни Лайма из России и сопредельных стран. / В кн.: Проблемы клещевых боррелиозов. Под ред. Э.И. Коренберга. - М., 1993. - С.45-54.
27. Куфко И.Т., Мельников В.Г., Андреева Е.А. Сравнительное изучение результатов серологической диагностики Лайм-боррелиоза в реакции непрямой иммунофлюоресценции и иммуноферментном анализе// Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - N3. - С.34-37.
28. Лайковская Е.Э. Изучение эффективности антибактериальной терапии ранней стадии Лайм-боррелиоза (болезни Лайма) при длительном проспективном наблюдении. Автореферат дисс. канд. н. м. - Москва. 1997. - С.23.
29. Лайковская Е.Э., Лесняк О.М. Текущие рекомендации по лечению клещевой мигрирующей эритемы, маркеры ранней стадии Лайм-боррелиоза// Уральское медицинское обозрение (Доктор Лэндинг). – Екатеринбург.1996. - N3(12). - С.24-28.

30. Лесняк О.М. Клинико-эпидемиологические закономерности Лайм-боррелиоза на Среднем Урале // Автореферат дисс. докт. . м. н - М., 1995. – С. 269.

31. Лесняк О.М., Беликов Е.С. О классификации Лайм-боррелиоза // Тер. архив. - 1995. - N11. - С.49-51.

32. Лесняк О.М., Истомина О.Ю., Рипкема Ш. и др. Клинические проявления Лайм-боррелиоза на Среднем Урале и их ассоциации с геновидами *Borrelia burgdorferi* // Тер. архив. – 1997. - N5. - С.9-12.

33. Лесняк О.М. Поражение опорно-двигательного аппарата при Лайм-боррелиозе // Клин. медицина. - 1995. - N 3. - С.28-30.

34. Лесняк О.М. Эпидемиология и клиника Лайм-боррелиоза в Свердловской области // Уральское медицинское обозрение (Доктор Лэндинг). – Екатеринбург. - 1994. - N 1. - С.12-15.

35. Лесняк О.М., Лайковская Е.Э. Синдром фибромиалгии, ассоциированный с болезнью Лайма (Лайм-боррелиозом) // Клин. ревматол. - 1994. - N 1. - С.45-48.

36. Лесняк О.М. Лайм-боррелиоз. Екатеринбург. - 1999. – С. 39-47.

37. Лесняк О.М., Пономарев Д.Н., Волкова Л.И., и др. Некоторые аспекты эпидемиологии Лайм-боррелиоза в Свердловской области // Мед.паразитология. - 1995. - N1. - С.7-10.

38. Львов Д.К. Вирусные гепатиты от А до G и далее. Журн. Микробиол. - 1997. - N1. - С.70-77.

39. Маер К. П. Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. Москва. ГЭОТАР Медицина. - 1999. - С.159-163.

40. Методические указания по эпидемиологии, диагностике, клинике и профилактике болезни Лайма. Под ред. Э.И. Коренберга и В.А. Насоновой. - М., 1991. – С.61.

41. Мукомолов С.Л., Шляхтенко Л.И. Вирусные гепатиты в Российской Федерации (аналитический обзор) // С.-Петербург. - 1997. – С.19- 28.

42. Основные черты эпидемиологии болезни Лайма на Северо-Западе СССР / Коренберг Э.И., Кузнецова Р.И., Ковалевский Ю.В., и др.// Мед.паразитология. - 1991. - N3. - С.14-17.

43. Подымова С.Д., Буеверов А.О. Современный взгляд на перспективы диагностики и лечения гепатита С // Клиническая фармакология и терапия. - 1996. - N1. – С.28-31.
44. Подымова С.Д. Болезни печени. М. Медицина. - 1998. – С.197-208.
45. Полиморфизм клинических проявлений при Лайм-боррелиозе / Деконенко Е.П., Уманский К.Г., Куприянова Л.В. и др. // Клин. медицина. - 1991. - т.69, N 4. - С.68-70.
46. Пономарев Д.Н. Нозогеография краевой инфекционной и паразитарной патологии Среднего Урала // Свердловск, Среднеуральское кн. изд-во. - 1974. – С.112.
47. Прозоровский С.В., Коренберг Э.И. Предисловие./ В кн.: Проблемы клещевых боррелиозов. Под ред. Э.И. Коренберга.-М. - 1993. - С.9-10.
48. Реброва О.Ю. Описание процедуры и результатов статистического анализа медицинских данных в научных публикациях. Часть I. Описание статистического анализа в разделе «материалы и методы». Представление данных в разделе «результаты» // Международный журнал мед. практики. – 2000. - N4. - С.45.
49. Серов В.В., Лашина К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. - М., Медицина. – 1989. - С.67-80.
50. Скрипникова И. А. Клинико-серологическая характеристика вариантов болезни Лайма. Автореферат дисс. канд. н. м. - Москва. - 1992. – С.24.
51. Соринсон С.Н. Особенности патогенеза и течения гепатита С. Оптимальные сроки лечения интерфероном // Вирусные гепатиты. Информационный бюллетень. – 1998. - N1(2). - С.3-8.
52. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. Изд. 2-е. С.-Петербург. Теза. – 1998. – С119-126.
53. Стир А.С. Лайм-артрит: поражение суставов при Лайм-боррелиозе в США // Тер. архив. - 1995. - N 11. - С.43-45.
54. Учайкин В.Ф., Каганов Б.С. Гепатит В. В кн. Руководство по инфекционным болезням у детей. Москва., ГЭОТАР Медицина. - 1998. - С.106-132.
55. Шагильдян И.В. Современная эпидемиологическая характеристика

гепатитов В и С в Российской Федерации. Вирусные гепатиты. Информационный бюллетень. – 1999. - N3(7). - С.9-15.

56. Эпидемиология болезни Лайма в Санкт-Петербурге / Антыкова Л.П., Коренберг Э.И., Сергеева М.Я. и др. // В кн.: Проблемы клещевых боррелиозов. Под ред. Э.И. Коренберга. - М., 1993. - С.112-116.

57. A clinical and sero-epidemiological study of 190 Belgian patients suffering from Lyme Borreliosis / Bigaignon G., Tomasi T.P., Goubau P. et al.// Acta Clin. Belg.-1989.-Vol.44.-P.174-181.

58. Aberer E. Lyme Borreliosis case definition and differential diagnosis // Report of WHO workshop on Lyme Borreliosis Diagnosis and Surveillance. Warsaw, Poland, 20-22 June 1995.- P.26-29.

59. Activation and killing of *B.burgdorferi* by leucocytes in vitro / Cinco M., Murgia R., Perticarari S., Presani G.// Proc. VI Intern. Conf. on Lyme Borreliosis. Ed.: R. Cevenini, V.Sambri, M. La Placa.-Bologna, Italy, 1994.- P.88-92.

60. Agger W.A., Callister S.M., Jobe D.A. In vitro susceptibilities of *Borrelia burgdorferi* to five oral cephalosporins and ceftriaxone // Antimicrob.Agents.Chemother.-1992.-Vol.36.-P.1788-1790.

61.Allen M.I., Deslauriers M., Andrews C.W., et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Hepatology. 1998; 1670-1677.

62. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. Hepatology 1997; 26: Suppl 1: 62S-65S.

63. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis /Dattwiller R.J., Volkman D.J., Conaty S.M. et al // Lancet.-1990.- Vol. 336.-P.1404-1408.

64. Anderson J.F. Epizootiology of Lyme borreliosis // Scand.J.Infect.Dis.- 1991.-suppl.77.-P.23-34.

65. Antigens of *Borrelia burgdorferi* recognized during Lyme disease: appearance of a new IgM response and expansion of the IgG response late in the illness / Craft J.E., Ficher D.K., Shimamoto G.T., Steere A.C. // J.Clin.Invest.-1986.- Vol.78.-P.934.

66. Aritomi T., Yatsushashi H., Fujino T. Association of mutations in the core promoter and precore region of hepatitis virus with fulminant and severe acute hepatitis in Japan. *Journal of Hepatology* 13 (11) 1998: 1125-1132.
67. Asbrink E., Hovmark A. Comments on the course and classification of Lyme borreliosis// *Scand.J.Infect.Dis.-1991.-Suppl.77.-P.41-43.*
68. Asbrink E. Cutaneous manifestation of Lyme borreliosis. Clinical definition and differential diagnoses // *Scand. J. Infect.Dis.-1991.-Suppl.-77.-P.44-50.*
69. Asbrink E., Hovmark A. Early and late cutaneous manifestation of Ixodes-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis) // *Ann.N.Y.Acad.Sci.-1988.- Vol. 539.-P.4-15.*
70. Asbrink E., Hovmark A. Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans // *J.Clin.Microbiol.-1985.-Vol.93.-P.161-163.*
71. Azithromycin and doxycycline for treatment of erythema migrans / Strle F., Lotric S., Cimperman J. et al.// *Abstr of the Symposium on therapy and prophylaxis for Lyme borreliosis.-Portoroz, 13-16 May, Slovenia, 1995.-P.12.*
72. Baranton G., Assous M., Postic D. Three bacterial species associated with Lyme borreliosis. Clinical and diagnostic implication // *Bull. Acad. Natl Med.-1992.-Vol.176, N7.- P.1075-1085.*
73. Barbour A.G. Laboratory Aspects of Lyme Borreliosis // *Clin.Microb.Rev.-1988.-Vol.1, N4.-P.399-414.*
74. Barbour A.G., Tessier S.L., Haves S.F. Variation in major surface protein of Lyme disease spirochetes // *Infect. Immun.-1984.-Vol. 45.-P.94-100.*
75. Beck G., Benach J.L. Habicht G.S. Isolation of interleukin 1 from joint fluids of patients with Lyme disease // *J.Rheumatol.-1989.-Vol. 16, N 6.-P.800-806.*
76. Berger B.W., Dermatologic manifestation of Lyme disease // *Rev.Infect.Dis.-1989.-Vol.11, N6.-P.800-806.*
77. Bianchi G., Rovetta G. Differences in clinical patterns of Lyme borreliosis//*In:Proc.VI Intern. Conf. on Lyme borreliosis. Ed.: K.Cevenini, V.Sambri, M.La Placa. Bologna, Italy.-1994.-P.148-151.*

78. *Borrelia burgdorferi* activates a N helper type 1-like T-cell subset in Lyme arthritis / Yssel H., Shanafelt M.C., Soderberg C. et al. // J. Exp.Med.-1991.-Vol.174, N 3.-P.593-601.
79. *Borrelia burgdorferi* myositis : repot of eight patients / Reimers C.D., de Koning J., Neubert U. et al. // J. Neurol.-1993.-Vol.240, N 5.-P.278-283.
80. Buechner S.A., Rufli T., Erb P. Acrodermatitis chronica atrophicans: a chronic T-cell-mediated immune reaction against *Borrelia burgdorferi*? Clinical, histologic, and immunochemical study of five cases // J.Am.Acad.Dermatol.- 1993.-Vol.28, N 3.-P.399-405.
81. Bukh J., Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. Semin Liver Dis 1995; 15:41-63.
82. Burgdorfer W., Barbor A. Lyme-disease - a tickborne spirofetrosis? // Science.- 1982.-Vol.216, N 18.- P.1317-1319.
83. Carman W.F., Jacyna M.R., Karayiannis P., Hadziyannis S., McGarvey M.J., Makris A., Thomas H.C. Occurrence of a novel translational stop codon in the pre-core/core gene of HBV in anti-HBe positive patients with chronic hepatitis and persistent HBV replication. Hepatology.-1989.-N10.- P.582.
84. Carreiro M.M., Laux D.C., Nelson D.R. Characterization of the heart shock response and identification of heat shock protein antigens of *Borrelia burgdorferi* // Infect Immun.-1990.-Vol.58.-P.2186-2189.
85. Cellular immune findings in Lyme disease: Correlation with serum IgM and disease activiti / Moffat C.M., Sigal L.N., Steere A.C. et al.// Am.J.Med.-1984.-Vol.77.-P.625-632.
86. Cimmino M.A., Accardo S. Treatment of Lyme arthrytis // Abstr. of the Symposium on the therapy and prophylaxis for Lyme borreliosis.-Portoroz, 13-16 May, 1995, Slovenia, 1995.-P.11.
87. Clinical manifestation of Lyme disease: chronac arthritis and encephalopathy / Steere A.C., Kalosh R.A., Kaplan R.F. et al.// Proc. VI Intern. Conf. on Lyme Borreliosis. Ed.: R.Cevenini, V.Sambri, M.La Placa.-Bologna, Italy, 1994.-P.127-131.
88. Comparative analisis of genetic variability among *Borrelia burgdorferi* isolates from Europe and the Unated States by restriction enzyme analysis, gene

restriction fragment length polymorphism, and pulsed field gel electrophoresis / Zingg B.C., Anderson T.F., Tohuson R.C. et al. // J.Clin.Microbiol.- 1993.-Vol.31.-P.3115-3122.

89. Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against *Borrelia burgdorferi* / Preac-Mursic V., Wilske B., Schierz G. et al.// J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.-1989.-Vol.8.-P.651-653.

90. Comstock L.E., Thomas D.D. Characterization of *Borrelia burgdorferi* invasion of cultured endothelial cells // Microb. Pathog..-1991.-Vol.10.-P.137-141.

91. Cultivation and characterization of spirochetes from cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis / Karlsson M., Hovind-Houden K., Svenungsson B., Stiernstedt G.// J.Clin.Microbiol.-1990.-Vol.28, N3.-P.473-479.

92. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesion and perilesional skin / Berger B.W., Johnson R.C., Kodner C. et al.// J.Clin.Microbiol.-1992.-Vol.30.-P.359-362.

93. Dattwyler R.J., Volkman D.J., Luft B.J. Immunologic aspects of Lyme borreliosis // Rev.Infect.Dis.-1989.-Vol.11, Suppl.6.-P.1494-1498.

94. Delineation of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii*, Sp. nov. and group SV461 associated with Lyme Borreliosis / Baranton G., Postic D., Saint Girons I. et al.// Int.J.Syst.Bacteriol.-1992.-Vol.42, N 3.- P.378-383.

95. Demonstration of spirochetes in cardiac biopsies of patients with Lyme disease / de Koning J., Hoogkamp-Korstanje A.A., van der Linde M.R., Crijns H.J.G.M.// J.Infect.Dis.-1989.-Vol.160.-P.150-153.

96. Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J. et al. Classification of chronic hepatitis : diagnosis, grading, staging// Hepatology, 1994, 19: 1513-1520.

97. Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy / Priem S., Burmester G.R., Kamradt T. et al.// An. Rheum. Dis. 1998.-N2.-Vol.97.-P.118-121.

98. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis / Nocton J.J., Dressler F., Rutledge B.J. et al.// N.Engl.J.Med.-1994.-Vol.330, N 4.-P.229-234.

99. Dever L.L., Jorgensen J.H., Barbour A.G. In vitro antimicrobial susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi*: a microdilution MIC method and time-kill studies // J.Clin.Microbiol.-1992.-Vol.30.-P.2692-2694.
100. Diagnosis of Lyme disease: Clinical correlation / Rose C.D., Fawcett P.T., Dubbs S.B. et al. // Arthr.Reum.-1990.-Vol.33, N5(suppl.).-P. R16., N 16S.
101. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestation of Lyme borreliosis / Van Dam A.P., Kuiper H., Vos K. et al.// Clin. Infect. Dis.-1993.-Vol.17.-P.708-717.
102. Ding J.L., Oon C.J. Detection of HbeAg in the lymphocytes of sero HbsAg negative patients with chronic hepatitis B and HCC// Cytobios. – 1994. -N39.-P.29-33.
103. Diverzity of *Borrelia burgdorferi* sensu lato evidenced by restriction fragment length polymorphism of rrf(5S) - rrl(23S) intergenic spacer amplicans / Postic D., Assous M., Yrimont P.A.D. et al.// Inf.J.Syst.Bacteriol.- 1994.-Vol.44.- P.743-752.
104. Dressler F., Whalen J.A., Reinhardt B.N. Western blotting in the diagnosis of Lyme disease // J.Infect.Dis.-1993.-Vol.167, N2.-P.392-400.
105. Dressler F., Yoshinari N.H., Steere A.C. The T-cells proliferative assay in the diagnosis of Lyme borreliosis // Ann.Intern.Med.-1991.-Vol. 115, N 7.-P.533-539.
106. Duffy J. Lyme disease // Ann.Allergy.-1990.-Vol.65, N 1.-P.1-13.
107. Duray P.H., Clinical pathologic Correlation of Lyme disease // Rev.Infect.Dis.-1989.- Vol.11, Suppl.6.-P.1487-1493.
108. Duray P.H., Steere A.C. Clinical pathologic correlation of Lyme disease by stage // Ann.N.Y.Acad.Sci.-1988.-Vol.539.-P.65-79.
109. Epidemiology of Lyme Disease and Tick-Borne viral Encephalitis in the Middle Urals, Russia / Amosov M.L., Lesnyak O., Melnicov V.G. et al.// Abstr. First Congress of ESEI, Budapest, Hungari.-1998.- P. 92.
110. Erythema chronicum migrans and Lyme-arthritis: the the enlarging clinical spectrum / Steere A.C., Malawista S.E., Hardin J.A et al.// Ann intern. Med.- 1977.-Vol.86.-P.685-698.
111. Fallon M.B., Anderson J.M., Boyer J.L. Intrahepatic cholestasis//In:Schiff L., Schiff E.R. eds. Diseases of the liver, 7th Ed. – J.B.Lippincott comp., Philadelphia. – 1993. – P.101-108

112. False-positive seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* in Rheumatic disease: the value of immunoblot analysis / Weiss N.L., Philips M.P., Sadock V.A. et al. // *Arthr.Rheum.*-1990.-Vol.33, N 5.-P.R35.
113. Fattovich G., McIntyre G., Thursz M. et al. Hepatitis B virus precore/core variation and interferon therapy // *Hepatology*. – 1995. - N22. – P.1355
114. Fikrig E., Tao H., Kantor F.S. Evasion of protective immunity by *Borrelia burgdorferi* by truncation of outer surface protein B // *Proc.Natl.Acad.Sci-USA.*-1993.-Vol.90, N9.-P.4092-4096.
115. Genomic Groups of *Borrelia burgdorferi* in the Middle Urals, Russia / Lesnyak O.M., Rypkema S., Bruinink H. et al.// *Abstr. VII International Congress on Lyme Borreliosis*, - San Francisco, California, 16-21 June, 1996.-P.113.
116. Genetic heterogeneity of the genes coding for the outer surface protein C (Osp C) and the flagellin of *Borrelia burgdorferi* / Jauris-Heipke S., Fuchs R., Motz M. et al.// *Med. Microbiol.Immunol.Berl.*-1993.-Bd.182, N 1.-P.37-50.
117. George K.K. Lau, Pui Chee W.U. et al. Histological changes of concurrent hepatitis C virus infection in asymptomatic hepatitis B virus patients // *J. Gastroenterology and Hepatology*. - 1998. - V13. - N1. - P.52-56.
118. Georgilist K., Peacocke M., Klempner M.S. Fibroblasts protect the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, from ceftriaxone in vitro // *J. Infect. Dis.*-1992.-Vol.166.-P.440-443.
119. Goodman ZD, Ishak KG. Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis.* – 1995. - N15. – P.70-81.
120. Gordon S.C. Extrahepatic Manifestation of Hepatitis C// *Dig. Dis.* - 1996. – Vol.14. – P.157-168.
121. Goronzy T.T, Weyand C.M. Modulation of T-cell - B-cell interaction by *Borrelia burgdorferi* (Bb) antigens // *Arthr. Rheum.*-1990.-Vol.33, suppl.9.-P.S 36.
122. Guy E.C., Turner A.M. Seronegative neuroborreliosis (letter) // *Lancet.*-1989.-1(8635).-P.441.
123. Habicht G.S. Cytokines in *Borrelia burgdorferi* infection // *Lyme Disease: Molecular and Immunologic Approach 1992*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, P.149-167.

124. Hadziyannis S.J. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection // *J.of Viral Hepatitis*. – 1997. - N4. – P.9-28.
125. Hansen K. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis // *Hungar Rheumatol.*-1991.-Vol.32.-P.88.
126. Hansen K. Lyme neuroborreliosis: Improvements of the laboratory diagnosis and a survey of epidemiological and clinical features in Denmark // *Acta neurol.Scandinavica.*-1994.-Vol.89, N 151.-P.7-33.
127. Hofmann H., Frisch-Niegermeyer W., Heinz F. Rapid diagnosis of tick-borne encephalitis by means of enzyme-linked immunosorbent assay // *J. Gen. Virol.* – 1979. – Vol.42. – N3. – P.505-511.
128. Horowitz H W, Dworkin B, Forseter G, et al. Depart. Of Medicine, Westchester Country Medical Center, Valhalla, NY 10595, USA. Liver function in early Lyme disease// *Hepatology.*- 1996.- Vol 23. - N6. - P.1412-1417.
129. Hyams KC. Risk of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin. Infect. Dis.* – 1996. Vol.20. – P.992.
130. IgM and IgG immune responses to *Borrelia burgdorferi* in Erythema migrans and neuroborreliosis / Wilske B., Schierz G., Preac-Murzik V. et al. // In: *Lyme borreliosis II*, Ed.: Stanek, Zb1, Bakt,1989.-Suppl.18.-P. 290-298.
131. Ilowite N T. Muscle, reticuloendothelial and late skin manifestation of Lyme disease // *Am.J. Med.* - 1995. - Vol.98, N4A. -P.63-68.
132. Immunochemische Analyse der Immunantwort bei Spätmanifestationen der Lyme borreliose / Wilske B., Preac-Mursic V., Schierz G. et al. // *Zentralbl.Bakt.Hyg.A.*-1988b.-Bd.267.-S.549-558.
133. Induction of interleukin-1 release by high- and low-passage isolates of *Borrelia burgdorferi* / Kenefik K.B., Lim L.C., Alder J.D. et al. // *J.Infect.Dis.*-1993.-Vol.167, N 5.-P.1086-1092.
134. Interaction between *Borrelia burgdorferi* and endothelium in vitro / Szczepanski A., Furie M.B., Benach J.L. et al. // *J.Clin. Invest.*-1990.-Vol.85.-P.1637-1640.
135. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease / Nadelman R.V., Pavia C.S., Magnarelli L.A. et al.// *Am.J.Med.*-1990.- Vol.88.- P.21-25.

136. Johnson R.C., Lyme disease - past, present and future // Proc. VI intern.Conf.on Lyme Borreliosis. Ed.:R.Cevenini, V.Sambri, M.La Placa.-Bologna, Italy, 1994.-P.1-6.
137. Johnson R.C., Kodner C., Russell M. In vitro susceptibility of Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, to four antimicrobial agents // Antimicrob. Agents. Chemoter.-1987.-Vol.31.-P.164-167.
138. Kalish R.A., Leong J.M., Steere A.C. Association of treatment resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of *Borrelia burgdorferi* // Infect.Immun.-1993.-Vol.61.-P.2774-2779.
139. Karch H., Huppertz H.I., Repeated detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in synovial fluid of a child with Lyme arthritis // Rheumatol.Int.-1993.-vol.12, N 6.-P.227-229.
140. Kazakoff M.A., Sinusas K., Macchia C. Liver function test abnormalities in early Lyme disease // Arch. Fam. Med. -1993. -Vol.2. -P.409-413.
141. Kawabata M., Masuzava T., Yanagihara Y. Genomic analysis of *Borrelia japonica* sp. nov. isolated from *Ixodes ovatus* in Japan // Microbiol.Immunol.-1993.-Vol.37.-P.843-848.
142. Keller T.L., Halperin J.J., Whitman M. PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients // Neurology. -1992.-Vol.42, N1.-P.32-42.
143. Kimball A., Janson A., La Raia J. Complete Heart Block as sole presentation of Lyme disease // Arch.Intern.Med.-1989.-Vol.149.-P.1897-1898.
144. Klempner M.S., Noring R., Rogers R.A. Invasion of human skin fibroblasts by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi* // J. Infect. Dis.-1993.-Vol. 167.-P.1074-1075.
145. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a merical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // Hepatology. – 1981. - N1. – P.431-435.
146. Korenberg E.I., Kryuchevnikov V.N., Kovalevsky Y.V. Advances in investigations of Lyme borreliosis in territory of the former USSR // Eur. J. Epidemiol.-1993.-Vol.9, N 1.- P.86-91.

147. Kristoferitsch W. Neurologic manifestation in Lyme borreliosis. // Clin.Dermatol.-1993.-Vol.11.-P.393-400.
148. Ktamvis A., Kew MC. Structure and function of the encapsidation signal of hepadnaviridae // J. of Viral Hepatitis. –1998. - Vol.5, N6. – P. 357-367.
149. Lau J. Hepatitis C virus: from epidemiology and molecular virology to immunology// Hepatology. - 1994. – Vol.20. – P.760-762.
150. Lesnyak O. Clinical and diagnostic aspects of Lyme borreliosis in Russia. Epidemiologic features of Lyme borreliosis in the Middle Urals // In: Report of who workshop on Lyme Borreliosis. Diagnosis and Survelence, Warsaw, Poland, 20-22 June, 1995, WHO/CDS/VPH/95.- P.137-141.
151. Liaw Y. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection // Hepatology. – 1995. –Vol.22. –P.1101-1108.
152. Linear chromosomes of Lyme disease agent spirochetes: genetic diversity and concervation of gene order/ Casjens S., Delange M., Ley III H.L. et al. // J.Bacteriol.-1995.-Vol.177.- P.2769-2780.
153. Luft B.J., Gorevic T.T. A prospective of the treatment of Lyme borreliosis // Rev. Inf. Dis.-1989.-Vol.11, N 6.- P.1518-1525.
154. Lyme arthritis: Correlation of serum and cryoglobulin IgM with activity and serum IgG with remission / Steere A.C., Hardin J.A., Ruddy S. et al.// Arthritis Rheum.-1979.-Vol.22.-P.471-478.
155. Lyme arthritis. Spirochetes found in synovial microangiopathic lesion / Johnston Y.E., Duray P.H., Steere A.C. et al. // Am.J.Pathol.-1985.-Vol.118, N 1.- P.26-34.
156. Lyme borreliosis. Peripheral nervous system manifestation / Halperin J.J., Luft B.J., Volkman D.J., Datwyller R.J. // Brain.-1990.-Vol.113.-P.1207-1221.
157. Lyme carditis : important cause of reversible heart block / Mcalister H.F., Klementowicz P.T., Andrews C. et al. // Ann. Intern Med.-1989.-Vol.110.-P.339-345.
158. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease / Steere A.C., Batsfold W.P., Weinberg M. et al. // Ann. Intern. Med.-1980.-Vol.93.-P.8-16.
159. Lyme carditis. Electrophysiologic and histopatologic study / Reznic J.M., Braunstein D.B., Walsch R.L. et al. // Am.J.Med.-1986.-Vol.81, N 5.-P.923-927.

160. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome / Asch E.C., Bujak D.I., Weiss M., Peterson M.G.E. // *J.Rheumatol.*-1994.-Vol.21, N 3.-P.454-462.
161. Lyme disease: prevalence and clinical importance of *Borrelia burgdorferi* specific IgG in forestry workers / Guy E.C., Bateman D.E., Mertun C.N. et al. // *Lancet.*-1989, 1(8636).-P.484-486.
162. Ma Y., Sturrock A., Weis J. Intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* Within human endotelial cells // *Infect. Immun.*-1991.-Vol.59.-P.671-675.
163. Malaguarnera M., Restuccia S., Di Fazio et al. Serum betta 2-microglobulin in chronic hepatitis C // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol.42. – P.762-766.
164. Mazzaro C., Efremov DG., Burrone O., et al. Hepatitis C virus, mixed cryoglobulinaemia and non-Hodghin's lymphomae // *Italian J. of Gastroenterology and Hepatology.* – 1998. – Vol.30, N4. – P.428-434.
165. Mertens H.G., Martin R., Kohlhepp W. Clinical and neuroimmunological findings in chronic *Borrelia burgdorferi* radiculomyelit (Lyme diaease) // *J.Neuroimmun.*-1988.-Vol.20.-P.309-314.
166. Mihm S., Fayazzi A. et al. Analysis of histopathological manifestation of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype // *Hepatology.* - 1997. – Vol.25. – P.735-740.
167. Minocyclin (M) treatment of 123 Pathients with Erythema migrans. Clinical and Molecular Assessment / Muellegger R.R., Brunner-Kochler G., Zoechling N. et al. // *Abstr. VII International Congress on Lyme Borreliosis.* San Francisco, June 16-21, 1996, Caliphornia.-P.190.
168. Molekular mimicry and Lyme borreliosis: a shared antigenic determinant between *Borrelia burgdorferi* and human tissue / Aberer E., Brunner C., Suchanec G. et al. // *Ann. Neurol.*-1989.-Vol.26, N 6.-P.732-737.
169. Montgomery R.R., Malawista S.E. Degradation of *Borrelia burgdorferi* within macrophage lysosomes: an ultrastructurural study // *Proc. VI intern. Conf. on Lyme Borreliosis.* Ed.: R.Cevenini, V. Sambri, M. La Placa.- Bologna, Italy, 1994.-P.84-87.
170. Montgomery R.R., Nathanson M.N., Malawista S.E. The fate of *Borrelia burgdorferi*, the agent for Lyme disease, in mouse macrophages. Destruction, survival, recovery // *J. Immunol.*-1993.-Vol.150.-P.909-1011.

171. Multi-target detection of *Borrelia burgdorferi*-associated DNA sequences in synovial fluids of patients with arthritis / Persing D.N., Rys P.N., van Blaricom G. et al. // *Arthr.Rheum.*-1990.-Vol.33, N5(Suppl).-P.S 36.

172. Murakami C., Hino K., Okazaki M. et al. Hepatitis B virus carrier status linked to autoimmune hepatitis // *Internal Medicine*. – 1996. – Vol.35. – P.468-471.

173. Mutchnick M, Tamburro C., Hassanein T., et al. Analysis of HCV RNA concentrations by a multi-cycle RT-PCR assay in 3538 untreated chronic HCV patients: assessment of RNA titer by HCV genotype // *Hepatology*. –1997. – Vol.26,Suppl:186A.

174. O'Connor WJ., Badley AD., Dicken CH., et al. Porphyria cutanea tarda and human immunodeficiency virus: two cases associated with hepatitis C // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1998. – Vol.73, N9.- P.895-897.

175. Nelson D., Marousis C., Davis G. et al. The role of hepatitis C virus-specific cytotoxic T-lymphocytes in chronic hepatitis C // *J.Immunol.* – 1997. – Vol.112.-P.1473-1481.

176. Niederau C., Heintges T., Lange S. et al. Long-term follow-up of HbeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol.334.-P.1422.

177. Olson L.J., Okafor E.S., Clements J.P. Cardiac involvement in Lyme disease: manifestation and management // *Mayo Clin.Proc.*-1986.-Vol.61, N 5.- P.745-749.

178. On the cellular source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral disease/ Frei K., Malipiero U.V., Leist T.P. et al. // *Eur. J. Immunol.*-1989.-Vol.19.-P.689-692.

179. Our experience in the early laboratory confirmation of Lyme Disease and Tick-Borne Encephalitis in endemic area of Russia / Melnicov V.G., Andreeva E.A., Beikin J.B. et al. // *Abstr. 1st Congress of the ESEI. Budapest, Hungary.*-1998.- P.115.

180. Pachner A.R., Duray P., Steere A.C. Central nervous system manifestation of Lyme disease // *Arch.Neurol.*-1986.-Vol.46, N 7.-P.790-795.

181. Pachner A.R., Steere A.C. The triade of neurologic abnormalitis of Lyme disease: meningitis cranial neuritis and radiculoneuritis // *Neurol.*-1985.-Vol.35.-P.47-53.
182. Pathogenesis of Lyme borrliosis: lessons from the mouse model / Simon M.M., Altensochmidt U., Boggemeyer et al. // *Proc. VI Intern. Conf. on Lyme Borreliosis*. Ed.: R.Cevenini, V.Sambri, M.La Placa.-Bologna, Italy, 1994.- P.69-75.
183. Pawlotsky J.M. Hepatitis C virus infection: virus/host interactions // *J. of Virus Hepatits*. – 1998. – Vol.5 (suppl.1). – P.3-8.
184. Persing D.H., Rutledge B.J., Rys J. Target Imbalance: disparity of *Borrelia burgdorferi* genetic material in synovial fluid from Lyme arthritis patients // *J.Infect.Dis.*-1994.-Vol.169.-P.668-672.
185. Pieto M., Olaso V. et al. Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist ? An analysis using polymerase chain reaction // *Hepatology*. – 1995. - Vol.22. – P.413-417.
186. Proliferative responses of mononuclear cells in Lyme disease: reactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens is greater in joint fluid that in blood / Sigal L.H., Steere A.C., Freeman D.H. et al. // *Arthritis Rheum.*-1986.-vol.29.-P.761.
187. Rahn D.W., Craft J. Lyme Disease // *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.*-1990.- Vol.16, N 3.-P.601-615.
188. Ramzi S. Cotran, Vihay Kumar, Tucher Collins. Robbins Pathologic basis of disease. Textbook. – 6th ed. – P.866-873.
189. Romano C., Cecere A., Caiazzo R., et al. T-cell immunity in hepatitis C virus infection // *Hepatology Research*. – 1998. – Vol.12,N2. – P.151-157.
190. Rose C.D., Fawcett P.T., Singesen B.N. Use of western blot and enzyme-linked immunosorbent assya to assist in the diagnosis of Lyme disease // *Pediatrics.*-1991.-Vol.88, N 3.-P.465-470
191. Schaible U.E., Gay S., Museteanu C., Kramer M.D. et al. Lyme borreliosis in the severe combined immunodeficiency (scid) mouse manifests predominantly in the joints, heart, and liver // *Am. J. Pathol.* – 1990. – Vol.137, N4. – P.811-20.
192. Schiff L., Eugene R. Diseases of the liver. Textbook 8th edition. J.B. Lippincott Company. - Philadelphia. - 1995.- P.639-645.

193. Schiuesener H.J., Martin R., Sticht-Groh V. Autoimmuniti in Lyme disease: molecular cloning og antigens recognized by antibodies in the cerebrospinal fluid // Autoimmunity.- 1989.- Vol.2, N 4.-P.323-330.
194. Schoen R.T. Relapsing or reinfectious Lyme hepatitis// Hepatology.- 1989.-vol.9,N2.- P.335-336.
195. Serological Follow-up after treatment of Pathients with Erythema Migrans and neuroborreliosis / Hammers-Berggren S., Lebech A.M., Karlsson M. et al./ J.Infect.Dis.-1994.-Vol. 32,N 6.-P.1519-1525.
196. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Textbook 10th ed. London: Blackwell Science Ltd, 1997. – P.319-326,510
197. Sigal L.H. Cross-reactivity between Borrewlia burgdorferi flagellin and human axonal 64000 molecular weight protein // J.Infect.Dis.-1993.-Vol.167, N 6.- P.1372-1378.
198. Sigal L.H. Lyme disease: a world-wide borreliosis / Clin.Exp.Rheumatol.- 1988.-Vol.6, N4.-P.411-421.
199. Stati T, Magrini A, Montagnese F, et al. Liver histology in HCV-RNA carriers with persistently normal or abnormal serum ALT levels // J. Hepatol. – 1997.- Vol.26 (Suppl 1).- P.222-224.
200. Steere A.C. Current understanding of Lyme disease // Hosp.Prac.Off Ed.-1993.-Vol.28, N 4.-P.37-44.
201. Steere A.C. Lyme disease // N.Engl.J.Med.-1989.-Vol.321, N9.-P.586-596.
202. Steere A.C. Lyme disease: diagnosis and treatment // In: Textbook of Rheumatology, Update 8, Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B. ed. Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, USA.-1993.- P.16.
203. Steere A.S., Durray P.H., Butcer E.C. Spirochetal antigens and lymphoid cell surface marcers in Lyme arthritis // Arthr. Rheum.-1988.-Vol.31.-P.487-492.
204. Stiernstedt G. Therapeutic Aspects of Lyme Borreliosis // Clin.Dermatol.- 1993.- N 11.-P.423-429.
205. Stuyver L., Rossau R. Wyseur A., et al. Typing of hepatitis C virus isolates and characterization of new subtypes using a line probe assay // J. Cen Virol. – 1993. – Vol.74. – P.1093-1102.

206. Subversion of the host fibrinolytic pathway for invasion by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi* / Klempner M.S., Nopring R., Epstein M.P. et al. // Proc. VI Intern. Conf. on Lyme Borreliosis. Ed.: R.Cevenini, V. Sambri, M.La Placa.-Bologna, Italy, 1994.-P.97-100.
207. Szczepanski A., Benach J.L.Lyme borreliosis: host responses to *Borrelia burgdorferi* // Microbiol.Rev.-1991.-Vol.55, N1.-P.21-34.
208. T-Cells in the Pathogenesis of Lyme Arthritis / Shanafelt M.C., Yssel H., Lahesmaa R. et al.// In: Lyme disease: Molecular and Immunologic Approaches. Cold Spring Harbor Laboratory Press.-1992.-P.207-221.
209. T-cells proliferation induced by *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. Autologous serum required for optimum stimulation/Krause K., Brade V., Schoerner C. et al.// Arthr. Rheumat.-1991.-vol.34, N4.-P.393-402.
210. The early clinical manifestations of Lyme disease / Steere A.C., Bartenhagen N.H., Graft J.E. et al. // Ann.Intern. Med.-1983.-Vol.99.-P.76-82.
211. The spirochetal etiology of Lyme disease / Steere A.C., Grodzicki R.L., Kornblatt A.N. et al. // N.Engl.J.Med.-1983.-Vol.308.-P.733-737.
212. Treatment of early Lyme disease / Massarotti E.M., Luger S.W., Frank E. et al. // Am. J. Med.-1992.-Vol.32.-P.396-399.
213. Ultrastructural alterations in human phagocytes upon incubation with *B.Burgdorferi*: a clue to pathogeny? / Ritting M.G., Haupl T., Kressel M. et al. // Proc. VI Intern. Conf. on Lyme Borreliosis. Ed.:R. Cevenini, V. Sambri, M.La Placa.-Bologna, Italy, 1994.- P. 80-83.
214. Weber K., Schierz G., Wilske B., Preac-Mursic V. European erythema migrans disease and related disorders// Yale Biolog. Med.- 1984.-Vol.57.-P.463-471.
215. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease / Dressler F., WhalenJ.A., Reinhardt B.N., Steere A.C. // J.Infect.Dis.-1993.-Vol.167, N 2.-P.392-400.
216. William M. Lee Hepatitis B virus infection // Medical progress. – 1997. – Vol.337, N-24. –P.1733-1743.
217. Wilske B., Preac M.V., Gobel U.B. An OspA serotyping system for *Borrelia burgdorferi* based on reactiviti with monoclonal antibodies and OspA sequens analysis // J. Clin. Microbiol.- 1993.-Vol. 31, N 2.-P. 340-350.

218. Yoshinari N., Reinhardt B.N., Steere A.C. T-cell responses to polypeptide fractions of *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme arthritis // *Arthr.Rheum.*-1991.- Vol.-34, N 6.-P.707-713.

219.Yun-Fan Liaw. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents// *J. Gastroenterology and Hepatology.* – 1998. – Vol.13,N1. - P.14-19.

220. Zaltron S., Puoti M., Liberini P., et al. High prevalence of peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with symptomatic and asymptomatic crioglobulinaemia // *Italian J. of Gastroenterology and Hepatology.* –1998. – Vol.30,N4. – P.391-395.