

БЕССОНОВА Елена Николаевна

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

Специальность 14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ  
Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

ЕКАТЕРИНБУРГ - 2000

Работа выполнена в Уральской государственной медицинской академии  
на кафедре профилактики внутренних болезней

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор О.М. Лесняк

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор П.А. Сарапульцев  
кандидат медицинских наук Е.Э. Лайковская

Ведущее учреждение:

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Защита состоится « 6 » октября 2000г в «      » часов  
на заседании Диссертационного Совета К.084.10.03 Уральской  
государственной медицинской академии (620219 г.Екатеринбург,  
ул. Репина, 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральской  
государственной медицинской академии (г.Екатеринбург,  
ул. Ключевская, 17)

Автореферат разослан « 2 » сентября 2000г

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

О.М. Лесняк

**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 (Steere A.S., 1989, Лесняк О.М. 1999). Урал и, в частности, Свердловская область являются эндемичными по этому заболеванию. Так, в 1996 г. заболеваемость БЛ в Екатеринбурге составила 46,2 случая на 100 000 взрослого населения (Амосов М.Л., 2000). Проявления заболевания характеризуются определенным клиническим полиморфизмом в различных географических зонах, что связывают с разнообразием генотипов его возбудителя (Anderson J.F., 1993; Lesnyak O. M., 1995; Лесняк О.М., Истомина О.Ю., 1997).

Болезнь Лайма 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 (Hansen K., 1994; Деконенко Е.П., 1994; Баранова Н.С., 1997), поражения кожи (Asbrink E., 1991; Aberer E., 1995), опорно-двигательного аппарата (Steere A.S., 1989; Лесняк О.М., 1995; Куфко И.Т., 1999; Ананьева Л.П., 1999), сердца (Лесняк О.М., 1995; 1999), 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 (Kazakoff M.A., 1993; Лесняк О.М., 1995; Horowitz H.W., 1996; Лайковская Е.Э., 1997), характеризуется скудной клинической симптоматикой, довольно благоприятным течением и проявляется преимущественно умеренным повышением уровня печеночных трансаминаз (Duray P.H., Steere A.S., 1988; Kazakoff M.A., 1993). Тем не менее, остается практически неопианной морфологическая картина Лайм-гепатита. Имеющиеся в литературе скудные сведения (Duray P.H., 1988; Sherlock S., 1997) 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 (Schoen R.T., 1989; Лесняк О.М., 1995). 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 148 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.

#### Методы исследования и клиническая характеристика анализируемых групп больных

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), в областном гепатологическом центре на базе областной клинической больницы N1 г.Екатеринбурга (гл. врач – засл. врач Российской Федерации Е.В. Самборский).

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. 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. Согласно рекомендациям Совещания ВОЗ по Лайм-боррелиозу (1995), серологическое подтверждение диагноза БЛ при обнаружении типичной мигрирующей эритемы не требовалось, поскольку она является патогномичным признаком ранней стадии 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 БЛ был выставлен 84 больным.

Среди клинических проявлений БЛ у них преобладал синдром инфекционного токсикоза и поражения опорно-двигательного аппарата в виде артралгий, артрита, миозита или миалгии.



Рисунок 1. Группы больных, включенные в исследование.

Группы больных, включенные в исследование представлены на рис.1. У 44 пациентов с БЛ было выявлено поражение печени в виде повышения уровня

аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина или щелочной фосфатазы (ЩФ). Контрольную группу больных БЛ составляли 40 чел. без признаков поражения печени. Группу сравнения составили 50 больных хроническими вирусными гепатитами В, С и или В+С, которые были набраны из числа наблюдающихся в областном гепатологическом центре.

Серологическую диагностику на присутствие антител к *B.burfordferi s.l.* в сыворотке крови проводили в обеих группах больных с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (ИРИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА). Тесты ИРИФ выполнялись в иммунологической лаборатории ОКБ N1 зав. лабораторией З.И. Соколовой. 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).

Первое исследование биохимических показателей крови проводилось у всех больных БЛ 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). Биохимические показатели определялись в лабораторном отделении ОКБ N1 (зав. отделением - В.В. Беспалова, научный руководитель – докт. мед. наук. проф. В.В. Базарный). Больные БЛ, имевшие повышение уровня трансаминаз и/или билирубина, осматривались динамике с одновременным контролем биохимических данных, которые повторяли сразу после лечения, 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.).

Всем больным БЛ, как с признаками поражения печени, так и без них, сразу после исследования показателей функциональных проб печени была назначена антибиотикотерапия общепринятыми для БЛ схемами в течение 14 - 21 дней. К концу лечения у всех больных основные признаки БЛ исчезли.

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 HBcог класса IgM , антитела к HBcог класса IgG и антитела к HCV, антитела к HDV) в иммуноферментном анализе (ИФА) с использованием диагностических тест-систем научно-производственного объединения «Диагностические системы» г.Нижний Новгород. 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 областной клинической больницы N1 (зав. лабораторией - З.И.Соколова) с использованием диагностических наборов и аппаратуры фирмы «Литех» ПОЛИГЕП В и ПОЛИГЕП С. Всего исследование проведено 20 больным БЛ с признаками поражения печени (47,7%).

Инструментальные методы включали обязательное ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате Sonoace 4800 фирмы Medison в отделении функциональной диагностики ОКБ N1 врачом Л.Я. Мезенцевой (зав. отделением – Э. Л. Вейцман) для исключения патологии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы.

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.

При статистической обработке преимущество отдавалось непараметрическим методам. При сравнении количественных признаков в двух выборках использовался непараметрический метод дисперсионного анализа –

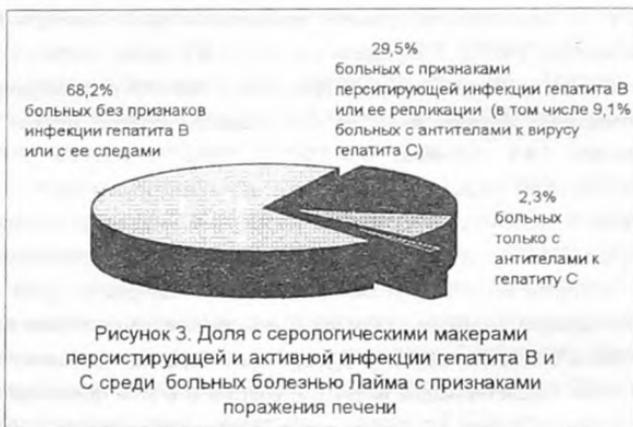
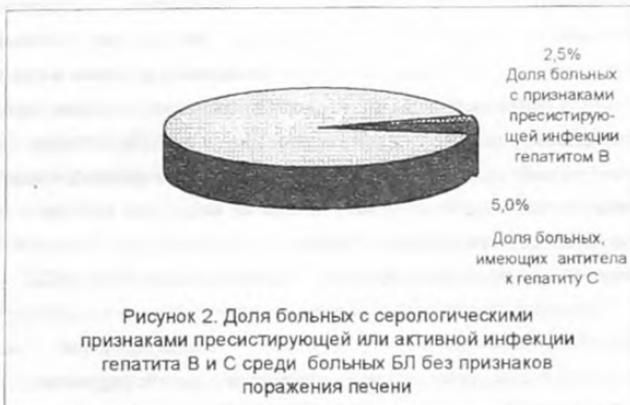
критерий Манна–Уитни. При множественных сравнениях количественных признаков (в нескольких группах) применялся критерий Крускала – Уоллиса.

Анализ качественных признаков проводился с помощью таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$ ) 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. Достоверными считались различия при уровне  $p < 0,05$ . Согласно современным рекомендациям, в малых выборках результаты наблюдения приводились в виде таблицы первичных данных, а не в процентах. Обработка материала проводилась на персональном компьютере GenuineIntel Pentium (r) II, Processor 32,0 МБ с использованием программы BIOSTAT и электронных таблиц EXCEL (WINDOWS 98).

## Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследований обнаружено, что 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% (Ефимова О.С., 2000). 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% (Шагильдян И.В., 1999) (рис.2).

В группе БЛ с признаками поражения печени (рис.3) доля больных с персистирующей инфекцией гепатита В или ее репликацией была значительно большей и составила 29,5% ( $p=0,002$ ). Таким образом, количество больных с признаками персистирующей инфекции гепатита В в этой группе было в 10 раз больше, чем в группе БЛ без признаков поражения печени. В группе БЛ с признаками поражения печени было трое больных с маркерами репликации вируса В, а в первой группе таких больных не было. Доля пациентов с признаками инфекции гепатита С (11,4%) статистически значимо не отличалась от предыдущей группы ( $p=0,510$ ).



В литературе отсутствуют сообщения о поиске и частоте инфицированности вирусами гепатитов у больных БЛ, хотя имеются указания на

необходимость проведения подобного исследования (Kazakoff M.A., 1993, Horowitz H.W., 1996).

Таблица 1

Группа микст-инфекции (болезнь Лайма и хронический вирусный гепатит В, С, В+С)  
n=14

Группа микст-инфекции	Число больных
Положительные результаты ПЦР	8
HBsAg – положительные больные	3
AntiHBcAg IgM положительные больные	3

В целом, в подгруппу больных с микст-инфекцией БЛ и хроническим вирусным гепатитом составили 14 чел. (табл.1). Среди них было 8 чел. с положительными результатами ПЦР, 3 чел. с HBsAg и отрицательным результатом ПЦР и 3 чел. с определяющимися антителами к коровскому антигену класса IgM, также с отрицательной ПЦР.

Таким образом, группа больных БЛ с признаками поражения печени разделилась на группу больных с микст-инфекцией (БЛ и хронический вирусный гепатит) и группу больных с Лайм-гепатитом, что показано на рис. 4.

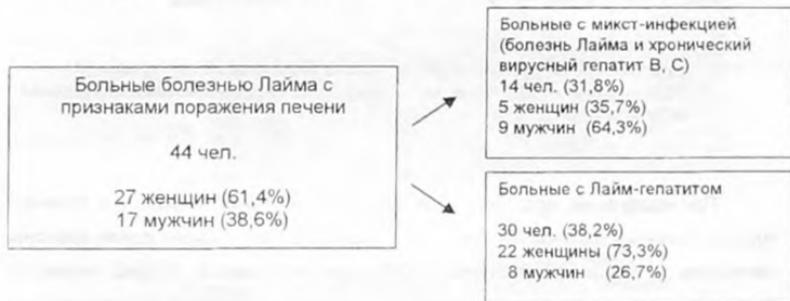
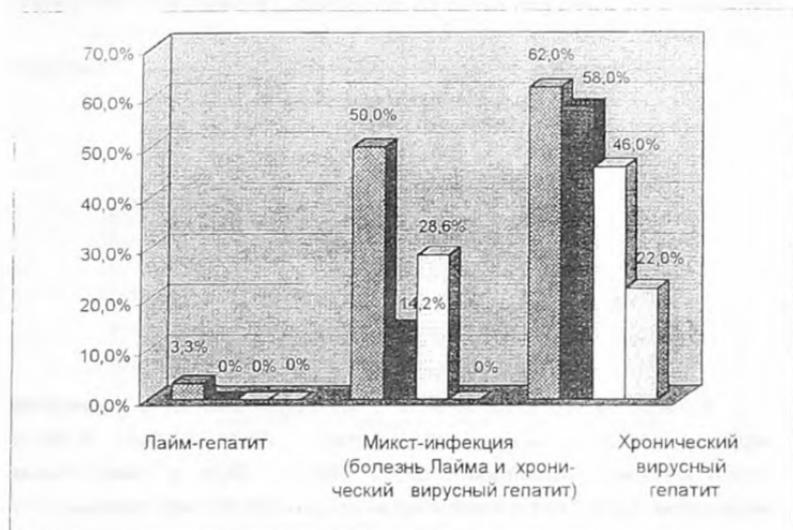


Рисунок 4. Группы больных болезнью Лайма с признаками поражения печени после определения маркеров вирусных гепатитов В и С.

Анализ показал, что по клиническим проявлениям БЛ вся группа больных с Лайм-гепатитом не отличалась от остальных больных Лайм-боррелиозом (рис 5)



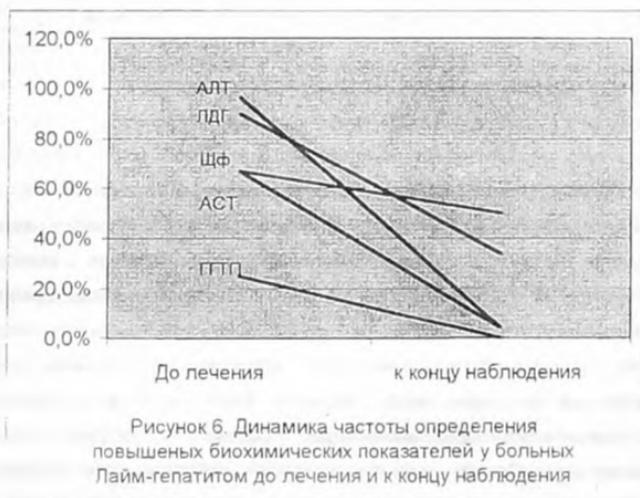
- Боли в области правого подреберья
- Увеличение размеров печени
- Диспептические расстройства
- Снижение веса

Рисунок 5. Частота клинических проявлений поражения печени у больных Лайм-гепатитом, микст-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами В, С, В+С

При сравнении частоты клинических проявлений поражения печени в группах больных Лайм-гепатитом, микст-инфекцией БЛ с хроническим вирусным гепатитом и только хроническими вирусными гепатитами В, С, В+С, видно, что более высокая частота симптомов отмечена у больных с хроническими вирусными гепатитами. Так, боли в меньшей степени проявлялись у больных Лайм-гепатитом, чаще - у больных микст-инфекцией и наиболее часто у пациентов с хроническим вирусным гепатитом. А тяжесть в правом подреберье, увеличение размеров печени и селезенки, снижение веса и диспептические расстройства вообще не отмечались у больных Лайм-гепатитом. В то же время,

такие симптомы, как повышение температуры тела и артралгии, чаще появлялись в группе Лайм-гепатита, что можно расценить как проявления БЛ. Следовательно, 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 (Duray P.H., 1988; Steere A.S., 1989; Kazakoff M.A., 1993). 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 частоты повышения уровней биохимических показателей у больных Лайм-гепатитом и микст-инфекцией до лечения и к концу наблюдения (рис.6 и рис.7), видно, что к концу антибиотикотерапии положительная динамика была более выражена у больных Лайм-гепатитом. В группе микст-инфекции динамика менее отчетливая, а по ГГП даже отрицательная.



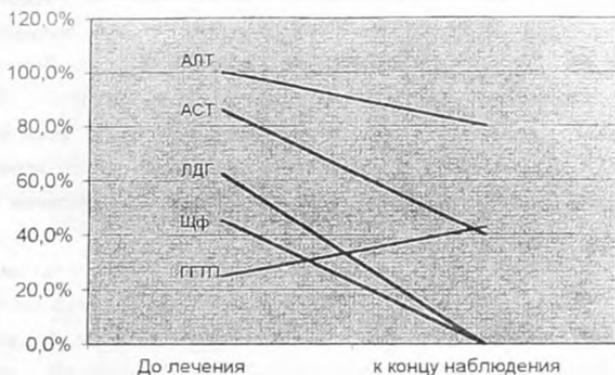


Рисунок 7. Динамика частоты определения повышенных биохимических показателей у больных микст-инфекцией болезни Лайма и хроническим вирусным гепатитом до лечения и к концу наблюдения

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.

В целом, после проведения этиотропного лечения наблюдалось существенное снижение числа больных Лайм-гепатитом с сохраняющимися изменениями функциональных проб печени с каждым последующим исследованием. Самым 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 Лайм-

гепатитом к концу наблюдения полностью исчезли все проявления гепатита (рис.8)



Доля больных с изменениями биохимических показателей к концу наблюдения среди пациентов с микст-инфекцией составила 57,1%, а при Лайм-гепатите - 12,5% ( $p < 0,0001$ ). Следовательно, 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 накопление пациентов с повышенными уровнями АЛТ и АСТ.

Средние показатели аминотрансфераз (рис.9) у больных с их повышенным уровнем в целом в группе Лайм-гепатита не превышали 3-4 нормы при первом исследовании. Уровень АЛТ и АСТ у больных микст-инфекцией был больше ( $p = 0,009$ ) и практически не отличался от больных хроническими вирусными гепатитами ( $p < 0,05$ ). Что касается средних показателей щелочной фосфатазы и ЛДГ, то самыми высокими они были у больных Лайм-гепатитом ( $p < 0,0001$ ). Отличия в уровне ГГТП не были статистически достоверными ( $p = 0,139$ ).

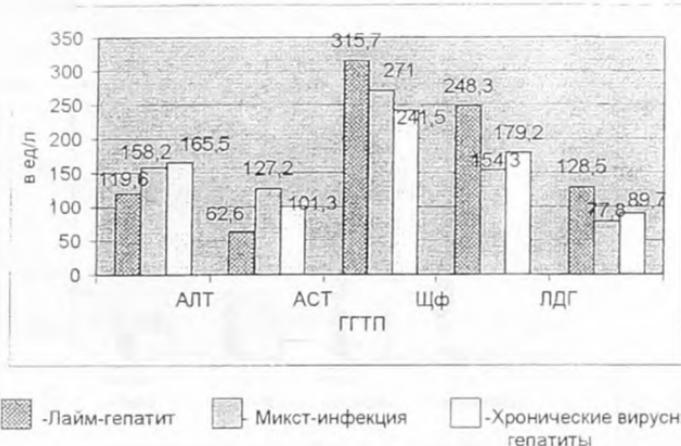


Рисунок 9. Средние уровни биохимических показателей у больных с их повышенным уровнем в группе больных Лайм-гепатитом, микст-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами В, С и В+С на момент первого исследования

Морфологическая картина печени у больных Лайм-гепатитом была исследована у 4 больных в остром периоде БЛ до начала печения.

При исследовании биоптатов печени были получены данные за острый процесс с умеренно выраженными мелкоочаговыми внутридольковыми некрозами гепатоцитов, единичными перипортальными некрозами.

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 пролиферированных 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 (Серов В.В., 1989), 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 (Schiff L., 1995; Ramzi S., 1996; Серов В.В., 1989). Литературные данные по вопросу морфологического исследования печени у больных БЛ крайне скудны. Существует лишь работа Р.Н. Duray (1989), 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 невирусного 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 покраске (Duray Р.Н.,1988). 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 (Steere A.S., 1989). Этот организм является стимулятором фактора некроза опухоли, интерлейкина -1 и других медиаторов воспаления (Frei K., 1989; Opp M.R., 1991). 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.

Кроме того, 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-некротическим изменениям в печени, обнаруженным у больных Лайм-гепатитом. Результаты сравнения представлены в табл.2.

Таблица 2

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
Пролиферация холангиол:		
1.Диффузная	5	1
2.Краевая и перипортальная	1	3**
Деструкция эпителия холангиол:		
1.Очаговый некроз эпителия	1	3**
2.Инфильтрация преимущественно лимфоцитами	2	0
3.Инфильтрация преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами	0	3
Перипортальные некрозы	1	3**
Инфильтрация синусоидов:		
1.Преимущественно лимфоцитами	10	0
2.Преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами	1	2

Морфологический признак	Количество больных с признаком	
	Хронический вирусный гепатит	Лайм-гепатит
Пролиферация синусоидальных клеток	7	2
Очаговые некрозы гепатоцитов:		
1. С лимфоцитарной реакцией	7	1
2. С макрофагальной реакцией	2	3
Белковая дистрофия гепатоцитов:		
1. Диффузная	10	0
2. Перипортальной зоны	0	2
Жировая дистрофия гепатоцитов	2	2
Полиморфизм гепатоцитов:		
1. Анизоцитоз	6	3
2. Анизоуклеоз	2	2
3. Многоядерные гепатоциты (более 2 ядер)	1	2
Митозы	1	3**

Примечание: \* - при отсутствии признака (n=0) статистическая значимость не определялась (Гланц С., 1999)

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

При хронических вирусных гепатитах в инфильтрации портальной стромы преобладали 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 реакцией на инфекционный агент. 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.

Биопсия печени была также выполнена шести больным с микст-инфекцией. 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 то же время, наблюдались некоторые признаки, подобные обнаруженным в гистологической картине у больных Лайм-гепатитом: пролиферация желчных протоков, краевое и перипортальное расположение пролиферирующих холангиол в некоторых трактах, наличие полиморфноядерных лейкоцитов.

## 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 большими 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 персистенции 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 работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Клиническая характеристика и факторы риска поражения печени при Лайм-боррелиозе // Клин. медицина.-2000.-N4.-С.36-40. (соавт. О.М. Лесняк, С.Д. Подымова, В.В. Базарный).
2. Опыт интерферонотерапии хронических вирусных гепатитов // Росс. гастроэнтерол. журнал.-1997.-N4.-С.86. (соавт. Н.Б. Ковалева, Т.А.Данилова).
3. Поражения печени при Лайм-боррелиозе // В кн. Тез. докладов Юбилейной научно-практической Конф. посв. 20-летию ОКБ N1.- Екатеринбург, 1998.-С.23. (соавт. О.М.Лесняк, В.В. Базарный).
4. Лайм-гепатит // В кн. Лайм-боррелиоз. Под ред. О.М. Лесняк. – Екатеринбург, 1999.- С.96-99. (соавтор - О.М.Лесняк).
5. Оценка эффективности интерферонотерапии хронических вирусных гепатитов // Вестник ОКБ N1 (Екатеринбург).-1999.- вып.1, N1.- С.15-17. (соавт. О.Е. Быкова, Н.А. Осадчая, Н.Б. Ковалева, И.А. Корнилова).
6. Эффективность реферона при лечении хронических вирусных гепатитов// Гепатология сегодня. Сб. материалов V Российской конференции.-Москва.-2000.- С.6. (соавт. О.Е. Быкова, О.Ю. Жесткова, О.А. Дружинина, И.А. Корнилова, Н.А. Осадчая)