



Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков,  
П. Г. Фоменко, Л. А. Ярошенко

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

## Клиническое наблюдение ложноположительной реакции Вассермана при аутоиммунном гепатите в сочетании с антифосфолипидным синдромом

Кратко описаны трепонемные и нетрепонемные серологические тесты, применяемые для диагностики сифилиса, а также причины ложноположительных результатов этих тестов. Представлено клиническое наблюдение пациентки с аутоиммунным гепатитом и антифосфолипидным синдромом, которой длительное время в связи с положительными серологическими реакциями устанавливали диагноз серорезистентного сифилиса, назначали неоднократные курсы антибиотиков, что привело к ухудшению течения заболевания печени. Сформулированы уроки, которые необходимо извлечь врачам из описанного клинического случая.

**Ключевые слова:** реакция Вассермана, аутоиммунный гепатит, антифосфолипидный синдром, клиническое наблюдение, дифференциальная диагностика.

В практике не только дерматовенеролога, но и врача общей практики нередко встречаются сложные ситуации, когда необходимо дифференцировать истинную серопозитивность классических серологических реакций, обусловленную сифилисом, от ложной, вызванной другими причинами. Диагноз «сифилис», установленный только на основании положительных результатов серологических тестов при отсутствии клинических симптомов болезни и анамнеза, не является убедительным и достаточно обоснованным [1]. Это имеет особую значимость при диагностике скрытых форм сифилиса (раннего, позднего, неуточненного). Однако при ряде заболеваний, ничего общего с сифилисом не имеющих, классические серологические реакции также могут быть положительными. Это так называемые ложноположительные серологические реакции [3, 4].

### Клинический случай

В 2006 г. в гастроэнтерологическое отделение Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) была госпитализирована больная В., 29 лет, которая при поступлении предъявляла жалобы на периодическое появление тупых, ноющих болей в правом подреберье, усиливающихся при ходьбе. Прием пищи не провоцировал возникновение абдоминальной боли, однако пациентка отказалась от приема жирной и жареной пищи. Пациентка также отмечала периодическое появление желтушности кожи и склер, которое не сопровождалось изменением цвета мочи и кала, и эпизодическое возникновение (преимущественно в ночное время) чувства жара, сменяющегося ознобом.

### Анамнез болезни

Считает себя больной с 2000 г., когда впервые появились боли в животе после употребления жареной пищи, сопровождавшиеся повышением тем-

пературы тела до субфебрильных цифр. При обследовании по месту жительства выявлен конкремент в желчном пузыре, спленомегалия на фоне значимой лейкопении ( $2,4 \cdot 10^9$ /л), тромбоцитопении (75 г/л), гипербилирубинемии (общий билирубин — 25,7 мкмоль/л) при сохраненном уровне гемоглобина и эритроцитов, печеночных проб и отрицательных результатах проб на инфицирование вирусным гепатитом В и С. Заподозренное системное заболевание крови было исключено гематологом. Пациентке был установлен диагноз «хронический панкреатит и желчнокаменная болезнь». Больная получала симптоматическую терапию с некоторым положительным эффектом.

В 2001 г. отмечено эпизодическое повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 1,5 нормы.

В апреле 2006 г. появилась выраженная желтушность кожных покровов, которая сопровождалась ознобом и болями в правом подреберье. При обследовании в хирургическом отделении выявлена высокая активность цитолитического (АЛТ — 6,5 нормы, аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 4,0 нормы) и холестатического (общий билирубин — 53,2 мкмоль/л, прямой билирубин — 28,0 мкмоль/л) синдромов. От предложенной холецистэктомии пациентка отказалась. После стабилизации состояния на фоне консервативной терапии она выписалась из хирургического стационара и обратилась в гастроэнтерологическое отделение ДОКТМО.

#### Анамнез жизни

Туберкулез, тифы, малярию, венерические заболевания, вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты, травмы и оперативные вмешательства отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредных привычек не имеет (алкоголем не злоупотребляет, прием наркотических веществ отрицает). Наследственный анамнез отягощен по гастроэнтерологической патологии: тетя по материнской линии пробанда скончалась в возрасте 55 лет от криптогенного цирроза печени.

При уточнении анамнеза установлены следующие особенности периода новорожденности и раннего детского возраста: пациентка родилась недоношенной с массой тела 1,9 кг. До достижения 3-летнего возраста часто переносила воспалительные заболевания легких, что было поводом для проведения иммунотерапии в виде неоднократных гемотрансфузий. В 16 лет диагностировано варикозное расширение вен нижних конечностей.

При уточнении акушерско-гинекологического анамнеза выявлены следующие особенности:

первая менструация появилась в 17 лет, в настоящее время менструальный цикл нерегулярный, имели место три беременности.

В 1999 г. во время первой беременности (на 30–31-й неделе) обнаружена положительная (++++) реакция Вассермана (RW), на основании чего диагностирован ранний скрытый сифилис (в начале беременности RW была отрицательной) и назначен пенициллин. Роды начались преждевременно — на 32-й неделе гестации родился живой недоношенный ребенок с выраженной дыхательной недостаточностью, гепатоспленомегалией, геморрагическим синдромом, который скончался через 2 ч 20 мин после рождения. Предположительная причина летального исхода — врожденный сифилис (вскрытие не проводилось). Послеродовой период осложнился развитием острого пиелонефрита у матери, который протекал на фоне выраженной анемии (эритроциты —  $2,8 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин — 101 г/л) и неизменного количества лейкоцитов ( $5,2 \cdot 10^9$ /л).

Практически сразу после родов проведены реакции иммобилизации трепонем (РИТ) и иммунофлуоресценции (РИФ), которые дали резко положительные результаты (++++). После курса лечения «Бициллином®-3» реакции RW, РИФ и РИТ оставались положительными, на основании чего был установлен диагноз «серорезистентный сифилис» и рекомендована амбулаторная терапия «Бициллином®-5», однако результаты серологических тестов оставались положительными. На протяжении последующих двух лет пациентка получала противосифилитическую терапию (всего 8 курсов), которая не сопровождалась изменением результатов RW, РИФ и РИТ. В течение этого времени пациентка пользовалась гормональными противозачаточными средствами («Триквиляр®»).

В 2001 г. пациентка повторно забеременела. Вторая беременность также протекала на фоне резко положительной RW (++++), что снова трактовалось как проявление серорезистентного сифилиса. Проведено три курса лечения пенициллином. Беременность разрешилась преждевременно: на сроке гестации 33 нед родился недоношенный младенец с выраженной дыхательной недостаточностью, который скончался через 21 ч 30 мин от врожденной двусторонней интерстициальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. После родов сохранялись положительные результаты RW (++) и РИФ (++++), однако тест на инфицированность ВИЧ позволил исключить это заболевание.

В 2003 г. пациентка снята с учета у венеролога по поводу сифилиса в связи с истечением срока

наблюдения, несмотря на сохранявшиеся положительные анализы RW, РИФ и РИТ. В этом же году выявлены антитела к хламидиям, диагностирован мочеполовой хламидиоз и назначена антибиотикотерапия (ципрофлоксацин, азитромицин) в сочетании с метронидазолом и флуконазолом. После окончания курса приема указанных препаратов пациентка стала отмечать периодическую желтушность кожных покровов, зуд кожи.

В 2004 г. наступила третья беременность, которая завершилась на сроке 5 нед. При обследовании вновь выявлена положительная RW (++), обнаружены антитела к кардиолипину (+).

Пациентка настойчиво хотела иметь здорового ребенка. По рекомендации гинеколога принимала препараты эстрадиола (с октября 2005 по апрель 2006 г.).

#### **Данные объективного осмотра и лабораторно-инструментального обследования на момент обращения (2006)**

При объективном осмотре общее состояние — относительно удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. На передней и задней поверхности грудной клетки — единичные телеангиэктазии, умеренная пальмарная эритема. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, несколько иктеричны, следов внебольничных инъекций нет. Выраженная пастозность голеней на фоне варикозного расширения вен нижних конечностей. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Температура тела — 36,6 °С. Щитовидная железа не увеличена. Опорно-двигательный аппарат — без видимой патологии, активные и пассивные движения в суставах сохранены в полном объеме. При пальпации грудная клетка резистентна, безболезненна. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочной звук, аускультативно — везикулярное дыхание. При осмотре предсердной области патологической пульсации не выявлено, перкуторно границы относительной сердечной тупости находятся в пределах нормативных границ. Тоны сердца звучные, деятельность ритмична, дополнительные шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений — 72 в 1 мин, пульс — 72 в 1 мин, удовлетворительных качеств, ритмичный. Артериальное давление на правой руке соответствовало таковому на левой и составляло 115/70 мм рт. ст. Язык розовый, чистый, влажный. Живот округлой формы, симметричный, не увеличен, активно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Симптомы Кера, Ортнера, раз-

дражения брюшины — отрицательны. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 1 см, нижний край плотный, гладкий, ровный, безболезненный. Размеры печени по Курлову — 10×8×7 см. Селезенка выступает из-под края реберной дуги на 5 см, мягкоэластичной консистенции, с гладкой поверхностью, чувствительна при пальпации. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон. Суточный диурез — до 1,0 л. Физиологические опорожнения: опорожнение кишечника 1 раз в сутки, каловые массы кашицеобразной консистенции, коричневого цвета, без патологических примесей. Мочевыделение безболезненное, не затруднено.

В клиническом анализе крови обнаружены явления гиперспленизма: нормохромная анемия (эритроциты  $3,1 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин — 105 г/л, цветной показатель — 1,02), лейкопения ( $2,5 \cdot 10^9$ /л), тромбоцитопения ( $58 \cdot 10^9$ /л), а также ретикулоцитоза (1,5%). В биохимическом анализе крови отмечена гипопропротеинемия (общий белок — 60 г/л), гипоальбуминемия (альбумины — 46%), гиперглобулинемия ( $\gamma$ -глобулины — 36%). Зафиксирована высокая активность цитолитического (АЛТ — 1,07 мккат/л (норма — до 0,19 мккат/л), АСТ — 0,42 мккат/л (норма — до 0,11 мккат/л)) и холестатического (общий билирубин — 48,3 мкмоль/л, прямой билирубин — 12,5 мкмоль/л, щелочная фосфатаза — 4,0 мккат/л (норма — до 2,0 мккат/л),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза — 1,3 мккат/л (норма — до 0,9 мккат/л)) синдромов. Все показатели функциональной активности почек (мочевина, креатинин, клинический анализ мочи) были в пределах нормативных значений. Прямая проба Кумбса — отрицательная. При поступлении (06.05.2006) RW (№ 906) — отрицательная.

При многократных определениях маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, HBeAg, анти-HBcorIgM, анти-HCV IgG, анти-HBeIgG) не выявлены, уровень церулоплазмينا и меди в сыворотке крови соответствовал нормативным значениям. В слюне пациентки обнаружен вирус Эпштейна — Барр, в крови данный возбудитель не выявлен.

При проведении верхней эндоскопии диагностировано варикозное расширение вен нижней трети пищевода I—II степени, дистальный пептический эзофагит на фоне эритематозной гастро- и дуоденопатии. При УЗИ органов брюшной полости с доплерографией (рис. 1) отмечено увеличение печени в объеме, утолщение капсулы, неоднородность и зернистость ее паренхимы за счет чередования участков разной эхогенности. Подтверждена спленомегалия (17,7×6,7 см), при

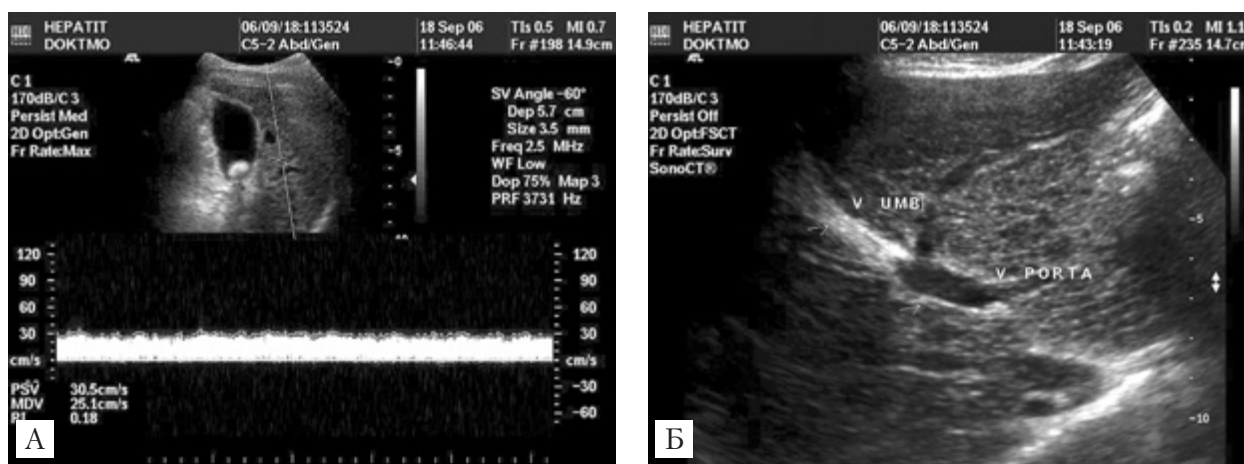


Рис. 1. УЗИ органов брюшной полости пациентки В., 29 лет: А — конкремент в полости желчного пузыря; Б — увеличение диаметра портальной вены и реканализация пупочной вены

этом орган имел четкие контуры, нормальную эхогенность и однородную паренхиму. Зафиксировано увеличение диаметра портальной (1,1 см; скорость кровотока в этом сосуде составляла 17,8–24,0 см/с), а также селезеночной (1,2 см) вены. Обнаружены порто-кавальные анастомозы. В желчном пузыре выявлен свободно смещающийся конкремент размером до 1,8 см.

При эхокардиографии значимая структурная патология не обнаружена: клапанный аппарат не изменен, его функция сохранена, полости сердца не расширены, толщина миокарда и фракция выброса левого желудочка соответствовали нормативным значениям.

При сонографии органов малого таза выявлены дилатированные сосуды в малом тазу, несколько увеличенная матка (5,1 × 3,7 × 6,4 см), множественные кисты эндцервикса в шейке матки, гиперплазия правого яичника ( $V = 12 \text{ см}^3$ ) с кистозными включениями. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей подтвердило проходимость подвздошной, бедренной, подколенной, берцовой, большой и малой подкожных вен с обеих сторон. Отмечена состоятельность клапанного аппарата, выявлена сеть варикозно расширенных поверхностных вен с диаметром узлов до 0,4 см.

При спиральной компьютерной томографии (рис. 2) диагностированы умеренная гепатоспленомегалия, расширенные сосуды в воротах печени, единичные конкременты в желчном пузыре и правой почке. Патологические изменения со стороны поджелудочной железы, а также костно-деструктивные изменения не обнаружены, забрюшинные лимфоузлы не увеличены.

При гистологическом исследовании биоптата печени, полученного при тонкоигольной биопсии, отмечены перипортальные ступенчатые некрозы всех портальных трактов, выраженные

перисинусоидальные некрозы вплоть до мостовидных (11 баллов), внутридольковые фокальные некрозы в большинстве долек (5 баллов), умеренная гидропическая дистрофия гепатоцитов (3 балла), ацидофильные тельца Каунсильмена (3 балла), большое количество двухъядерных клеток (33 в поле зрения при 400-кратном увеличении), единичные полиплоидные клетки, выраженный воспалительный инфильтрат (лимфогистиоцитарного характера — 6 баллов) в портальных трактах, а также на их периферии вне зоны склероза, вокруг центральной вены, внутри долек (3 балла), лимфоидный фолликул в портальном тракте (1 балл), резкая гиперплазия ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия (5 баллов), цепочки лимфоцитов в синусоидах (3 балла), выраженная пролиферация желчных протоков (6 баллов); суммарно — 46 баллов.

Квалифицированные патогистологи обратили внимание на фиброз большинства порталь-



Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки В., 29 лет (описание в тексте)

ных трактов с их расширением (рис. 3), перипортальным и перисинусоидальным фиброзом с образованием порто-портальных септ и формированием мелких ложных долек (13 баллов), сегментарным фиброзом вокруг центральной вены. Обнаружен крупный очаг разрастания плотной (рубцовой) волокнистой соединительной ткани, вероятно, сосудистого генеза. В центре расположена крупная артерия с утолщенной стенкой. При 400-кратном увеличении определяется тот же сосуд с периваскулярным фиброзом, повреждением эндотелия, гомогенными розовыми массами в интимае (возможно, фибриноидными изменениями). Упомянутые изменения гистологи трактовали как хронический гепатит с выраженной активностью, тяжелым фиброзом, признаками исхода в цирроз и деструктивной ангиопатией.

На основании данных анамнеза болезни, жизни, объективного осмотра и результатов лабора-

торно-инструментального исследования сформулирован предположительный клинический диагноз.

*Основной диагноз:* цирроз печени в исходе хронического гепатита смешанной этиологии (аутоиммунного и лекарственного) со значительной морфологической активностью, выраженными цитолитическим, холестатическим, диспротеинемическим синдромом и гиперспленизмом, стадия А-В по классификации Чайлда–Пью. Печеночная портальная гипертензия 1-й степени, варикозное расширение вен пищевода и желудка 1-й степени. Вторичная спленомегалия.

*Сопутствующий диагноз:* желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, единичный крупный конкремент желчного пузыря, латентное течение. Мочекаменная болезнь, нефролитиаз, единичный крупный конкремент правой почки, латентное течение. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей неизвестной

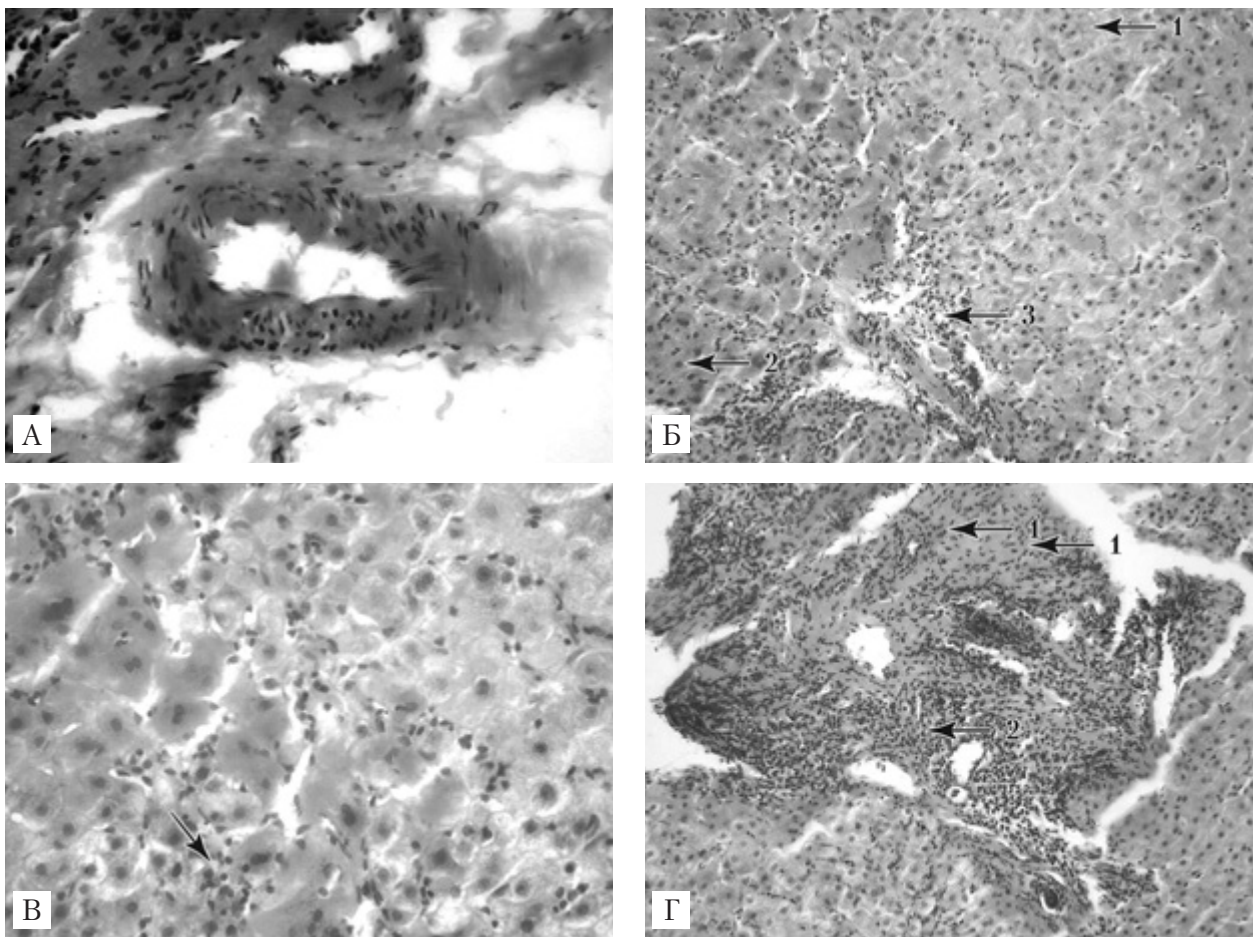


Рис. 3. Результаты гистологического исследования биоптата печени пациентки В., 29 лет: А – сосуд с периваскулярным фиброзом, повреждением эндотелия, фибриноидными изменениями; Б – вакуольная (1) и гиалиновокапельная (2) дистрофия гепатоцитов, лимфоплазмоцитарная (3) инфильтрация в портальном тракте, между печеночными балками в дольках; В – воспалительная клеточная инфильтрация в синусоидах между гепатоцитами (стрелка); Г – выраженный склероз (1), расширение и значительная клеточная инфильтрация (2) портального тракта

этиологии, симптоматическая стадия с наличием варикозно расширенных вен и преимущественным поражением поверхностных вен.

### Дифференциальный диагноз

Необходимость уточнения генеза хронического гепатита, спровоцировавшего развитие цирроза, а также специфический акушерско-гинекологический анамнез определили последовательность наших дальнейших действий. Выраженная диспротеинемия с преобладанием  $\gamma$ -глобулинов, наличие антител к кардиолипину обусловили поиск аутоиммунных нарушений, в том числе антифосфолипидного синдрома (АФС). Одновременное выявление антител к кардиолипину, а также наличие положительных RW, РИТ и РИФ без клинических признаков сифилиса, возникновение «виража» первой положительной серологической пробы на фоне беременности позволяет предположить ложноположительную реакцию на сифилис, которые могут регистрироваться при следующих состояниях.

### Причины появления ложноположительных реакций Вассермана

*Острые (сохраняются на протяжении 6 мес)*

- Острые инфекционные заболевания, протекающие с высокой температурой (малярия, ветряная оспа, корь).
- Травма.
- Острый инфаркт миокарда.
- Вакцинация, проведенная за несколько дней до сдачи анализа.
- Острое пищевое отравление.
- Прием алкоголя, употребление наркотических веществ.
- Острый эндокардит/миокардит.

*Хронические (сохраняются более 6 мес, иногда — на протяжении всей жизни)*

- Антифосфолипидный синдром, аутоиммунный гепатит.
- Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, дерматомиозит, склеродермия).
- Онкологическая патология (лимфома).
- Хронические бактериальные инфекции (туберкулез, лепра), боррелиоз (болезнь Лайма).
- Вирусные заболевания (инфекционный мононуклеоз, вирусные гепатиты В, С, D, энтеровирус, ВИЧ).
- Сахарный диабет (особенно инсулин-зависимый).
- Подагра.
- Старческий возраст (> 70 лет).

Дискуссия относительно причин возникновения ложноположительной реакции на сифилис, а также о сущности антител, ответственных за нее, продолжается не один десяток лет. Установлено, что ложноположительные реакции на сифилис ассоциируются с обнаружением антифосфолипидных антител (АФЛ) [1, 3–5]. Выявление устойчивой циркуляции АФЛ может быть серологическим маркером АФС.

В зависимости от метода определения АФЛ подразделяют на три основные группы:

- антитела, обуславливающие ложноположительную реакцию RW;
- антитела, способные *in vitro* подавлять фосфолипид-зависимые коагуляционные реакции (волчаночные антикоагулянты);
- антитела к кардиолипину, реагирующие с иммобилизованным отрицательно заряженным фосфолипидом (кардиолипином) [1, 3–5].

Несмотря на то, что изучение серореакций на сифилис продолжается около 100 лет, анализ литературы показывает, что некоторые вопросы дифференциальной диагностики этого социально важного заболевания остаются открытыми. В качестве специфических тестов, подтверждающих наличие или отсутствие сифилиса, используются трепонемные тесты. Однако эти тесты также могут быть ложноположительными, хотя и значительно реже RW. В большинстве случаев ложноположительные реакции встречаются при проведении нетрепонемных тестов на сифилис (RPR) — приблизительно в 2–5% случаев от всех проведенных тестов (по данным некоторых авторов, — в 5–20% случаев). Ложноположительные трепонемные тесты чаще всего имеют место при системной красной волчанке, АФС, болезни Лайма (боррелиозе).

Нетрепонемные тесты определяют антитела класса IgG и IgM к липидам (фосфолипидам), липопротеинам, высвобождаемым из поврежденных клеток хозяина вследствие сифилитической инфекции, и липидам, входящим в состав мембраны бледной трепонемы. Антилипидные антитела могут появляться не только вследствие сифилиса или других трепонематозов, но и в ответ на некоторые острые и хронические заболевания, при которых наблюдается разрушение тканей, в частности при АФС. При сифилисе антилипидные антитела (реагины) образуются через 7–14 дней после формирования шанкра или через 4–5 нед после инфицирования. В основном нетрепонемные тесты применяют в двух случаях [1]:

1. Как отборочные реакции для скрининга сифилиса в связи с дешевизной, доступностью, простотой и быстрым сроком исполнения.

2. Для оценки степени эффективности лечения сифилиса и установления его излечения по изменению количественных нетрепонемных тестов. Поэтому нетрепонемные тесты применяют в комбинации с трепонемными для установки диагноза сифилиса. Их проводят до начала лечения, в процессе лечения и после окончания лечения через определенные интервалы.

Как и при нетрепонемных тестах, при проведении трепонемных используют иммунологическую реакцию антиген–антитело, но в качестве антигенов применяют трепонемные антигены (интактные или очищенные трепонемы или рекомбинантные антигены). Для проведения и обнаружения результатов реакции антиген–антитело используют более сложные и дорогие методы. Наиболее часто применяют следующие трепонемные тесты [1]:

- реакцию иммунофлюоресценции (РИФ — ФТА) в разных модификациях;
- реакцию пассивной агглютинации (РПГА — ТРНА);
- иммуноферментный анализ (ИФА — ЕІА), в том числе рекомбинантный ИФА;
- реакцию иммобилизации бледных трепонем (РИБТ);
- иммуноблотинг.

При анализе вероятных причин ложноположительной RW достаточно быстро были исключены острые процессы, а из хронических процессов наиболее вероятными оказались АФС и аутоиммунный гепатит. Были проведены дополнительные лабораторные исследования и консультации смежных специалистов.

При неоднократном определении обнаружены антиядерные антитела, первоначально — в титре 1 : 640, через 5 мес — в титре 1 : 160. Другие антитела (антимитохондриальные, антитела к печеночно-панкреатическому антигену, микросомам печени и почек, специфическому печеночному липопротеину, цитоплазматические нейтрофильные и антигладкомышечные антитела) не обнаружены. При двукратном анализе иммунограммы отмечен высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов (первоначально — 85 ЕД, повторно — 93 ЕД (норма — до 40–70 ЕД), IgG (14,8 и 16,87 г/л соответственно (норма — 8,0–14,3 г/л)), IgM (1,74 и 3,75 г/л (норма — 0,8–1,4 г/л)).

Одновременно неоднократно проводили скрининг аутоиммунного заболевания соединительной ткани: антитела к нативной ДНК, LE-клетки не обнаружены, однократно выявлены волчаночные тельца, эпизодически уровень волчаночного антикоагулянта повысился до 1,23 ЕД (норма — менее 1,2 ЕД).

Была исключена гематологическая патология: по результатам стеральной пункции удалось исключить неопластическую патологию, однако признаки снижения активности мегакариоцитарного ростка потребовали проведения трепанобиопсии. Анализ трепанобиоптата позволил исключить миелофиброз, так как в препарате визуализировалась картина нормального костного мозга: все ростки кроветворения в нормальном соотношении.

Целенаправленный скрининг АФС при помощи серологических тестов позволил обнаружить значимое повышение следующих показателей: антитела класса IgM к кардиолипину — 27,7 ЕД (норма — менее 20 ЕД), антитела класса IgG к кардиолипину — 28,1 ЕД (норма — менее 20 ЕД), антитела класса IgM к фосфолипидам — 16,4 ЕД (норма — менее 10 ЕД), антитела класса IgG к фосфолипидам — 19,5 ЕД (норма — менее 10 ЕД), антитела класса IgM к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 — 23,1 ЕД (норма — менее 20 ЕД), антитела класса IgG к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 — 25,4 ЕД (норма — менее 20 ЕД).

#### *Заключения специалистов*

*Инфекционист:* хроническая персистенция вируса Эпштейна–Барр в стадии умеренной репликативной активности (ДНК+ в слюне);

*Ревматолог:* антифосфолипидный синдром, убедительных данных о системной красной волчанке нет;

*Гинеколог:* антифосфолипидный синдром;

*Венеролог:* хроническая ложноположительная реакция на сифилис.

### **Обзор данных литературы**

#### **Дефиниция**

В настоящее время АФС определяют как симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще всего синдром потери плода) и связанный с синтезом АФЛ: антикардиолипидных антител и/или волчаночного антикоагулянта (ВА) и/или антител к  $\beta_2$ -гликопротеину I. АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям.

#### **Диагностика**

Существует несколько диагностических критериев АФС. Наибольшую распространенность получили критерии, предложенные S. Miyakis и соавт. в 2006 г. [8].

АФС считается определенным при наличии хотя бы одного клинического и одного лабораторного критерия.

**Диагностические критерии  
антифосфолипидного синдрома  
по S. Miyakis и соавт.**

*Клинические критерии*

1. Сосудистый тромбоз

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием, или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки

2. Патология беременности

а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 нед гестации или

б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 нед гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или

в) три или более последовательных случаев спонтанных аборт до 10 нед гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения).

*Лабораторные критерии*

1. Волчаночный антикоагулянт в плазме в двух или более исследованиях с интервалом не менее 12 нед.

2. Антитела к кардиолипину IgG- или IgM-изотипа, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере 2 раза или более в течение 12 нед.

3. Антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 IgG и/или IgM-изотипа, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере 2 раза или более в течение 12 нед.

Наличие определенного профиля АФЛ имеет большое клиническое значение, так как он ассоциируется с высоким или низким риском последующих тромбозов.

**Высокий и низкий риск развития тромбозов  
в зависимости от имеющихся  
антифосфолипидных антител**

(положения 13-го Международного конгресса по антифосфолипидным антителам, 2012 [6])

*Высокий риск*

- Позитивность по волчаночному антикоагулянту.

- Позитивность в отношении трех типов АФЛ (волчаночный антикоагулянт + антитела к кардиолипину + анти- $\beta_2$ -гликопротеин-1 антитела (а- $\beta_2$ -ГП1).
- Изолированная постоянная позитивность по анти-кардиолипину в высоких и средних титрах.

*Низкий риск*

- Изолированное периодическое повышение каждого из АФЛ в средних и низких титрах.

**Классификация**

АФС классифицируют на первичный (при отсутствии сопутствующей системной патологии), вторичный (чаще развивается при системной красной волчанке, реже — при других системных заболеваниях), катастрофический (особый вариант АФС, обусловленный острым тромбоокклюзивным поражением преимущественно сосудов микроциркуляторного русла жизненно важных органов (не менее трех одновременно) с развитием полиорганной недостаточности в сроки от нескольких часов до 7 дней).

**Клинические проявления**

Самыми частыми и характерными проявлениями АФС являются венозные и/или артериальные тромбозы и акушерская патология [2, 6–8]. При АФС могут поражаться сосуды любого калибра и локализации — от капилляров до крупных венозных и артериальных стволов, поэтому спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен и зависит от локализации тромбоза. По современным представлениям, основу АФС составляет своеобразная васкулопатия, обусловленная невоспалительным и/или тромбоцитическим поражением сосудов и заканчивающаяся их окклюзией [2, 6–8]. В рамках АФС описаны патология центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой системы, нарушение функции почек, печени, эндокринных органов, желудочно-кишечного тракта.

Венозный тромбоз, особенно тромбоз глубоких вен нижних конечностей, — наиболее типичное проявление АФС, в том числе в дебюте заболевания. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но могут нередко встречаться в печеночных, портальных, поверхностных и других венах. Характерны повторные эмболии легочных артерий, что может приводить к развитию легочной гипертензии [2, 6–8].

Поражение нервной системы относится к наиболее тяжелым проявлениям АФС и включает транзиторные ишемические атаки, ишемиче-



ский инсульт, острую ишемическую энцефалопатию, эпи-синдром, мигрень, хорею, поперечный миелит, нейросенсорную тугоухость и другие неврологические и психиатрические симптомы [2, 6–8]. Ведущей причиной поражения ЦНС является ишемия мозга вследствие тромбоза мозговых артерий. Выделяют также ряд неврологических и нейропсихических проявлений, обусловленных другими механизмами. Транзиторные ишемические атаки сопровождаются потерей зрения, парестезиями, двигательной слабостью, головокружением, транзиторной общей амнезией и нередко за много недель и даже месяцев предшествуют инсульту.

Поражение сердца представлено широким спектром проявлений, включающих инфаркт миокарда, поражение клапанного аппарата сердца, хроническую ишемическую кардиомиопатию, внутрисердечный тромбоз, артериальную и легочную гипертензию [2, 6–8].

К числу характерных проявлений АФС относится акушерская патология, частота которой может достигать 80%. Потеря плода может наступить в любые сроки беременности, но несколько чаще отмечается во II и III триместр. Кроме того, синтез АФЛ ассоциируется с другими проявлениями, в том числе с поздним гестозом, преэклампсией и эклампсией, задержкой внутриутробного развития плода, преждевременными родами. Описано развитие тромботических осложнений у новорожденных от матерей с АФС, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи антител [2, 6–8].

### Лечение

Ведение больных с АФС предусматривает назначение антикоагулянтов непрямого действия (варфарин) и антиагрегантов (в первую очередь низких доз ацетилсалициловой кислоты). Это объясняется тем, что для АФС характерен высокий риск повторных тромбозов, поэтому считается, что многие больные с АФС, перенесшие эпизод тромбоза любой локализации, нуждаются в профилактической антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии в течение длительного времени, иногда — пожизненно. Особенности терапии АФС в разных клинических ситуациях описаны в соответствующих руководствах. Приводим цитату из Руководства по лечению АФС, регламентирующего врачебные действия в рассматриваемом клиническом случае по A. Danowski и соавт. (2013) [7]:

**Вопрос:** *Получат ли пользу бессимптомные пациенты с АФЛ (волчаночным антикоагулянтном изотипа IgM или IgG, определяемыми в сы-*

*воротке крови в умеренном или высоком титре, или антикардиолипидными антителами, или анти- $\beta_2$ -гликопротеин-1 антителами), не имеющиеотягощенного анамнеза по тромбозам, при назначении антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов?*

**Рекомендация:** *Противоречивые результаты тромбопрофилактики (первичной профилактики) у пациентов с АФЛ не дают оснований рекомендовать длительный прием ацетилсалициловой кислоты и/или кумаринов таким пациентам, эти препараты следует зарезервировать для ситуаций с высоким риском тромбоза.*

### Профилактика и прогноз

Все больные с АФС должны находиться под длительным диспансерным наблюдением, первоочередной задачей которого является оценка риска рецидива тромбозов и их профилактика. Необходим контроль активности основного заболевания (при вторичном АФС), своевременное выявление и лечение сопутствующей патологии, в том числе инфекционных осложнений, а также воздействие на корригируемые факторы риска тромбозов [2]. Установлено, что прогностически неблагоприятными факторами в отношении летальности при АФС являются артериальные тромбозы, высокая частота тромботических осложнений и тромбоцитопения, из лабораторных маркеров — наличие волчаночного антикоагулянта [2]. Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений непредсказуемы. Универсальные схемы терапии отсутствуют [2]. Вышеупомянутые факты, а также полиорганность симптоматики требуют объединения врачей разных специальностей для решения проблем, связанных с ведением данной категории больных.

### Заключительный диагноз и тактика ведения пациента

При формулировке заключительного диагноза мы учли очередность появления патологической симптоматики (первоначально — патологические изменения со стороны вен нижних конечностей, расцененные как варикозное расширение вен нижних конечностей у 16-летней девушки), прерывание трех беременностей в сроке до 34 нед, появление ложноположительной реакции Вассермана и последующее присоединение начальных признаков гепатита.

На основании данных анамнеза болезни, жизни, объективного осмотра, результатов лабораторно-инструментального исследования и дифференциальной диагностики сформулирован заключительный клинический диагноз.

*Основной диагноз:* первичный антифосфолипидный синдром. Цирроз печени в исходе хронического гепатита смешанной этиологии (аутоиммунного и лекарственного) с выраженной морфологической активностью, цитолитическим, холестатическим, диспротеинемическим синдромами и гиперспленизмом, стадия А-В по Чайлду–Пью. Печеночная портальная гипертензия 1-й степени, варикозное расширение вен пищевода и желудка 1-й степени. Вторичная спленомегалия. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей предположительно аутоиммунного генеза, симптоматическая стадия с наличием варикозно расширенных вен и преимущественным поражением поверхностных вен.

*Сопутствующий диагноз:* желчнокаменная болезнь, хронический холециститиаз, единичный крупный конкремент желчного пузыря, латентное течение. Мочекаменная болезнь, нефролитиаз, единичный крупный конкремент правой почки, латентное течение.

После подтверждения диагноза АФС с учетом наличия вторичного гепатита, вероятно, аутоиммунного генеза, первоначальная терапия (урсодезоксихолевая кислота («Урсофальк»), 750 мг/сут) дополнена преднизолоном (30 мг/сут), адеметионином («Гептрал» 400 мг внутривенно на протяжении 10 дней). Спустя 37 дней (после стабилизации состояния) дозу глюкокортикоида постепенно (на протяжении 3,5 мес) уменьшали вплоть до достижения суточной дозировки 5 мг. Учитывая отсутствие случаев задокументированного тромбоза, ни антикоагулянты, ни антитромбоцитарные препараты пациентке не назначали. На фоне проводимого лечения количество эритроцитов (рис. 4), лейкоцитов нормализовалось, количество тромбоцитов повысилось, но было ниже нормы ( $120 \cdot 10^9 / л$ ).

В биохимическом анализе крови наблюдали следующие изменения: нормализовались показатели общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТ (рис. 5), общего белка, снизились, а затем нормализовались содержание АЛТ и АСТ (рис. 6), улучшились показатели белковых фракций.

Учитывая наличие АФС и высокий риск развития тромбозов разной локализации пациентке категорически противопоказана контрацепция с использованием гормональных препаратов.

В настоящее время пациентка принимает ежедневно 5 мг преднизолона, чувствует себя удовлетворительно, АЛТ и АСТ — не более двух норм (сведения получены по телефону).

Вопрос об интерпретации результатов серологических реакций на сифилис и тактике врача



Рис. 4. Динамика количества эритроцитов на фоне лечения у пациентки В., 29 лет. Пунктирной линией обозначена нижняя граница нормы



Рис. 5. Динамика щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы на фоне лечения у пациентки В., 29 лет. Пунктирными линиями обозначена верхняя граница нормы



Рис. 6. Динамика аминотрансфераз на фоне лечения у пациентки В., 29 лет. Пунктирными линиями обозначена верхняя граница нормы

по отношению к пациентам с заболеваниями печени имеет большое практическое значение. Наша практика показывает, что «авторитет» классических серологических реакций настолько высок, что врачи многих специальностей, в том числе дерматовенерологи, находятся в «плёну» их показателей. Подобная позиция может привести к ложной диагностике сифилиса, причинить не только психологическую травму пациенту и членам его семьи, но и усугубить течение основного (невенерического) заболевания, так как диагноз сифилиса влечёт за собой назначение антибиотиков.

На наш взгляд, описанный клинический случай чрезвычайно поучителен. Врачам необходимо извлечь из нашего наблюдения следующие уроки:

- в гастроэнтерологии, как и в других разделах медицины, важен мультидисциплинарный подход, проведение консультаций смежных специалистов, консилиумов, клинических разборов;
- нельзя однозначно оценивать даже на первый взгляд очевидные результаты исследований;
- крайне важен анализ клиники с учетом дополнительных данных;
- следует помнить о разнообразии проявлений аутоиммунных заболеваний;

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: анализ клинического случая — Н. Г.; описание клинического наблюдения — Н. Б.; обзор литературы — А. К.; оформление статьи — П. Ф.; поиск и анализ литературы — Л. Я.*

- при неэффективности лечения необходимо задуматься: «А то ли мы лечим?»;
- не следует вешать «ярлыки» на пациентов, наоборот, следует стремиться их снять (в медицине также должна быть «презумпция невиновности», особенно при венерических заболеваниях).

### Ключевые положения

В заключение приводим основополагающие данные в отношении АФС, представленные в этой статье.

- АФС является одной из распространенных причин ложноположительной RW.
- АФС наиболее часто проявляется артериальными/венозными тромбозами разной локализации и патологией беременности.
- Для подтверждения АФС необходимо наличие одного клинического и одного лабораторного критерия.
- Основой терапии АФС у лиц, перенесших эпизод тромбоза, являются антикоагулянты и/или антитромбоцитарные препараты.
- Прогноз при АФС с высоким титром АФЛ неблагоприятный.
- Гормональные контрацептивы категорически противопоказаны больным с АФС.

### Список литературы

1. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни: практическое руководство. — М.: МЕЛИТ, 2006. — 672 с.
2. Ключкина Н.Г. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, лечение // Лечащий врач. — 2005. — № 4. [Электронный документ]. Режим доступа: [https://www.lvrach.ru/2005/04/4532387/#insert\\_026\\_t1](https://www.lvrach.ru/2005/04/4532387/#insert_026_t1).
3. Новолодский В.Л., Копыленко Е.М., Новолодский А.В. К вопросу об истинной и ложной серопозитивности серологических тестов на сифилис в практике дерматовенеролога // Медицинская панорама. — 2006. — № 5.
4. Уфимцева М.А. Хронические ложноположительные реакции на сифилис, ассоциированные с клинико-лабораторными проявлениями антифосфолипидного синдрома и другими аутоиммунными заболеваниями: Автореферат дис. ...канд. мед. наук — Урал. гос. мед. акад. — Екатеринбург, 2003. — 25 с.
5. Фриго Н.В., Манукян Т.Е., Ротанов С.В., Катунин Г.Л. Диагностика ранних форм сифилиса методом иммунохемиллюминесценции // Вестн. дерматол. и венерол. — 2013. — № 6. — С. 66—72.
6. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies / Ed by D. Erkan, S.S. Pierangeli. — New York: Springer Science+Business Media, 2012.
7. Danowski A. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome // Rev. Bras. Reumatol. — 2013. — Vol. 53 (2). — P. 184—192.
8. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update to the classification for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J. Thromb. Haemost. — 2006. — N 4 (2). — P. 295—306.

Н. Б. Губерґріц, Н. В. Беляєва, О. Є. Ключков, П. Г. Фоменко, Л. О. Ярошенко  
Донецький національний медичний університет, Лиман

## Клінічне спостереження хибнопозитивної реакції Вассермана при автоімунному гепатиті у поєднанні з антифосфоліпідним синдромом

Стисло описано трепонемні та нетрепонемні серологічні тести, які застосовують для діагностики сифілісу, а також причини хибнопозитивних результатів цих тестів. Представлено клінічне спостереження пацієнтки з автоімунним гепатитом і антифосфоліпідним синдромом, який протягом тривалого часу у зв'язку з позитивними серологічними реакціями діагностували серорезистентний сифіліс, призначали численні курси антибіотиків, що призвело до погіршення перебігу захворювання печінки. Сформульовано уроки, які необхідно дістати лікарям з описаного клінічного випадку.

**Ключові слова:** реакція Вассермана, автоімунний гепатит, антифосфоліпідний синдром, клінічне спостереження, диференціальна діагностика.

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, O. Ye. Klochkov, P. G. Fomenko, L. O. Yaroshenko  
Donetsk National Medical University, Lyman

## Clinical case of the Wasserman false positive test at the autoimmune hepatitis combined with antiphospholipid syndrome

The article briefly describes treponemal and non-treponemal serological tests that are used to diagnose syphilis, as well as the causes of false positive results of these tests. A clinical observation has been presented of a female patient with autoimmune hepatitis and antiphospholipid syndrome. For a long time, it was diagnosed as a serous resistant syphilis due to the positive serological reaction, and patient was administered the numerous antibiotics' courses, resulting in the aggravation of the liver disease. The lessons to be learned by doctors from this clinical case have been formulated.

**Key words:** Wasserman test, autoimmune hepatitis, antiphospholipid syndrome, clinical case, differential diagnostics.

---

### Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри внутрішньої медицини № 2  
E-mail: profnbg@ukr.net

*Стаття надійшла до редакції 5 травня 2018 р.*