

УДК 616.98:579.842.23

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗЕ

В.П. Малый

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков, Украина

В процессе многолетнего изучения псевдотуберкулеза в эндемичных регионах Дальнего Востока экс-СССР установлено наличие желтушных форм, что составило 5,18% случаев (156 больных). Характерен синдром желтухи уже в ранние сроки болезни; а также увеличение печени, нарушение ее функции на фоне лихорадки и интоксикации нередко в сочетании с другими опорными признаками болезни. При проведении дифференциальной диагностики с вирусным гепатитом А имеются существенные клинико-биохимические различия.

Ключевые слова: *Y. pseudotuberculosis*, желтушная форма псевдотуберкулеза, вирусный гепатит А, рецидив.

УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЬОЗИ

В.П. Малий

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

У процесі багаторічного вивчення псевдотуберкульозу в ендемічних регіонах Далекого Сходу экс-СРСР встановлено наявність жовтяничних форм, що склало 5,18% випадків (156 хворих). Характерний синдром жовтяниці проявляється вже в ранні терміни хвороби; також збільшення печінки; порушення її функції на тлі лихоманки та інтоксикації нерідко в поєднанні з іншими опорними ознаками хвороби. При проведенні диференціальної діагностики з вірусним гепатитом А є істотні клініко-біохімічні відмінності.

Ключові слова: *Y. pseudotuberculosis*, жовтянична форма псевдотуберкульозу, вірусний гепатит А, рецидив.

LIVER DAMAGE IN PSEUDOTUBERCULOSIS

V.P. Maliy

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

The presence of icteric forms constituting 5.18% of cases (156 patients) has been established in the process of long-term study of pseudotuberculosis in endemic areas of the Far East of the former Soviet Union. The syndrom of jaundice, as well as enlargement of the liver, impairment of its function with the presence of fever and intoxication, often accompanied by other signs are common at the early stages of the disease. Significant clinical and biochemical differences are present in the conduction of differential diagnosis of viral hepatitis A.

Key words: *Y. pseudotuberculosis*, icteric form of pseudotuberculosis, Hepatitis A, recurrence.

Введение. Псевдотуберкулез распространен повсеместно и роль этой инфекции в патологии человека в последнее время значительно возросла. В инфекционный процесс вовлекается большинство органов и тканей, что связано с гематогенной диссеминацией возбудителя, являющейся неотъемлемой фазой патогенеза.

По данным литературы, псевдотуберкулез нередко протекает с признаками острого поражения печени. Клинически в 3,5-37,5% случаев наблюдается желтуха; еще чаще находят увеличение печени; выявляют нередко выраженные нарушения ее функционального состояния [1, 2].

В связи с закономерным вовлечением печени в общий инфекционный процесс, приходится проводить дифференциальную диагностику псевдотуберкулеза с другими инфекционными заболеваниями, при которых в клинике доминирует поражение печени. По материалам

А.И. Иванова [3] среди госпитализированных в инфекционный стационар с диагнозом «вирусный гепатит», больные с желтушной формой псевдотуберкулеза составляли до 30%.

В связи с большим полиморфизмом клинических проявлений диагностика псевдотуберкулеза нередко представляет немалые трудности. Учитывая недостаточную осведомленность врачей в отношении этой инфекции, количество диагностических ошибок достаточно велико. Во второй половине XX века, когда это заболевание начало интенсивно изучаться, согласно нашим данным, на догоспитальном этапе ошибки в диагностике составляли 31,5%. При этом ошибочно диагностировались ОРЗ (11,5%), краснуха (3,1%), ОКЗ (3,1%), вирусный гепатит А (7,5%) [4]. Кроме того, больные псевдотуберкулезом поступали на лечение с диагнозом скарлатина, корь, инфекционный мо-

нонуклеоз, геморрагический нефрозо-нефрит, ревматизм, менингит, «аллергическая сыпь» и др. В то же время Е.П. Шувалова [5] отмечала, что у 40% больных, направленных в стационар с «псевдотуберкулезом», диагноз не подтверждался. Полиморфизм клинических проявлений в начальном периоде болезни приводил к диагностическим ошибкам в 59,06% случаев, хотя групповой характер заболеваний в значительной мере облегчал задачу.

В более позднем периоде изучения псевдотуберкулеза частота диагностических ошибок уменьшилась, но на догоспитальном этапе она еще находится на достаточно высоком уровне. Особенно это касается желтушной формы и ее дифференциации с вирусными гепатитами.

Материал и методы

В клиническую разработку были включены 156 больных с желтушной формой псевдотуберкулеза, что составило 5,18% случаев от общего количества заболевших этой инфекцией, находившихся под нашим наблюдением. Это были лица мужского пола в возрасте от 18 до 23 лет, поступившие на лечение из организованных коллективов. Диагноз заболевания был установлен на основании клиники, эпиданамнеза и верифицирован лабораторно. У 19,8% больных он подтверждался бактериологически, у 73,7% серологически с помощью реакций агглютинации, реже – непрямой гемагглютинации в парных сыворотках. Группа сравнения составила 83 больных с вирусным гепатитом А того же пола, возраста и рода

занятий. Гепатит преимущественно протекал в среднетяжелой форме.

В соответствии с нашей классификацией [4] распределение больных по клиническим формам с типичным течением было следующим: выделялись скарлатиноподобная, суставная, абдоминальная, желтушная, сочетанная и катаральная.

Результаты исследований и их обсуждение

Проведенный анализ случаев псевдотуберкулеза с различными клиническими формами позволил установить, что начало болезни было острым с повышением температуры тела в пределах 38-39,3°C (97,6%). В течение первых двое суток она становилась максимальной и сопровождалась головной болью, ознобом, болями в мышцах голени, верхней части туловища, артралгиями (60,2%), артритами (7,1%), болями в животе (52,2%), экзантемой (82,2%). Уже в начальном периоде болезни у $\frac{1}{5}$ больных увеличивались подчелюстные и углочелюстные лимфатические узлы, не спаянные с окружающими тканями, слегка болезненные при пальпации. При вирусном гепатите А начало болезни было более постепенным, повышение температуры тела свыше 38°C отмечалось лишь в 10,8% случаев, артриты и артралгии отсутствовали.

Среди регистрируемых форм псевдотуберкулеза 5,18% случаев протекал в желтушной форме. У этих больных в период разгара на фоне выраженной лихорадки и симптомов общей интоксикации и ухудшения общего состояния появлялось желтушное окраши-

вание склер и кожи, изменение цвета мочи. Желтуха в большинстве случаев визуализировалась на 2-3 день болезни. Напротив, у большинства больных вирусным гепатитом А (72,2%) она появлялась на 6-9 день болезни, о чем сообщалось и другими исследователями [6]. К моменту ее появления температура тела была уже в пределах нормы или близка к нормализации. В 90,3% случаев самочувствие больных заметно улучшалось: появлялся аппетит, уменьшалась общая слабость. Самочувствие больных при появлении желтухи не улучшалось лишь при тяжелом течение болезни.

При псевдотуберкулезе, как отмечалось, желтуха появлялась в период разгара синдрома интоксикации, снижение которого сопровождалось уменьшением интенсивности желтушной окраски кожи. Здесь важно подчеркнуть, что динамика нарастания желтухи отсутствовала: при первом исследовании крови на билирубин почти всегда определялись максимальные его показатели. Кроме того, у больных псевдотуберкулезом отсутствовал параллелизм, в отличие от вирусного гепатита, между выраженностью общей интоксикации и достаточно умеренными проявлениями гепатита. С нормализацией температуры тела и исчезновением общей интоксикации показатели билирубина и трансаминаз у основной массы больных приходили к норме. По данным литературы, температура тела при псевдотуберкулезе в 3,5 раза была более длительная, чем при вирусном гепатите А [7].

В период разгара у 69,8% больных псевдотуберкулезом на фоне желтушной окраски склер и кожи наблюдалась симметрично расположенная розеолезная, реже мелко- и крупнопятнистая (кореподобная) сыпь на умеренно гиперемизированном фоне кожи. Появлялась она чаще в период, предшествующий желтухе, реже на 3-4 день желтушного периода. При вирусном гепатите экзантема отмечалась в 4,8% случаев, причем в преджелтушном периоде и носила уртикарный характер. Кроме того, у больных псевдотуберкулезом значительную помощь в диагностике оказывало наличие таких признаков как гиперемия верхней части туловища, в виде «капюшона», ладоней и стоп – «перчаток» и «носок», которые появлялись в 91,5% случаев уже в самом начале болезни. При этом также отмечались пастозность лица, стоп и кистей рук. Такие явления у больных вирусным гепатитом отсутствовали.

Также важно отметить, что при псевдотуберкулезе в 75% случаев имели место гиперемия конъюнктив, инъекция сосудов склер, в 77,9% – гиперемия зева, $\frac{1}{3}$ – экзантема, у $\frac{3}{4}$ больных в период разгара язык уже полностью очищался от налета (до этого он густо был обложен серовато-белым налетом) и наблюдалась характерная гипертрофия грибовидных сосочков («малиновый язык»). Подобные изменения при вирусном гепатите не регистрировались.

В период разгара при желтушных формах псевдотуберкулеза в отличие от безжелтушных, такие симптомы как рвота встречались чаще (32,5%

против 12%), а также ощущение полноты и умеренные боли в правом верхнем квадранте живота.

Увеличение и уплотнение печени при желтушных формах псевдотуберкулеза отмечалось в 85,2% случаев. С такой же частотой оно встречалось и в исследованиях других авторов [8]. При безжелтушных вариантах инфекции увеличение органа выявлялось в 37,4%. Печень выступала из-под края реберной дуги с острым краем по среднеключичной линии на 1-2, реже 3 см. Болезненность при пальпации отмечалась у $\frac{1}{5}$ больных; увеличение селезенки происходило в 19,2% случаев. Насыщено темный цвет мочи, преимущественно в первые 2-3 дня болезни, наблюдался у 55,8% больных. Желтуха различной степени выраженности выявлялась у этого количества больных от легкой иктеричности склер до клинически явной, желтушной окраски кожи.

Следует подчеркнуть, что поражение печени только увеличивало полиморфизм клинических проявлений, свойственный псевдотуберкулезу, но существенно не влияло на течение болезни. Это необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики с вирусным гепатитом, при котором поражение печени является ведущим в клинической картине.

При желтушных формах изменялось функциональное состояние печени. Уровень билирубина в сыворотке крови достигал 25,3-170,3 мкмоль/л при прямой быстрой или замедленной реакции по Иендрашеку (норма 8,55-20,5 мкмоль/л) и оставался

повышенным в среднем 11,2 дня. Активность сывороточных трансаминаз повышалась (в основном за счет аламинової) до 2,9 мкмоль/мл с продолжительностью гиперферментемии до 15,4 дня (норма 0,1-0,68 мкмоль/мл). В то же время в отличие от вирусного гепатита А, при псевдотуберкулезе в 73,7% случаев наблюдалась билирубин-аминотрансферазная диссоциация, когда происходило повышение уровня общего и связанного билирубина при небольшом подъеме активности аминотрансфераз.

Тимолова проба при псевдотуберкулезе изменялась мало (в среднем 6,9 ед.), при вирусном же гепатите повышалась существенно (в среднем до 16,9 ед.).

А.Ф. Подлевский, Н.Н. Власова [9] отмечают изменения большинства функциональных проб печени, более выраженные в разгар болезни при тяжелом течении у безжелтушных и у больных желтушными формами. В частности, наряду с повышением уровня АЛТ (не превышающий 5 мкмоль/л), билирубина (в 2-4 раза у большинства больных), средние показатели активности щелочной фосфатазы (только при желтушных формах) и γ -глутамилтранспептидазы (в 64%) увеличивались не более чем в 2 раза. Показатели тимоловой пробы увеличивались только у 8,3% больных, максимальное повышение показателя достигало 9 ед.

При желтушных формах псевдотуберкулеза гематологические изменения были характерными и типичными: в периферической кро-

ви отмечался нейтрофильный лейкоцитоз ($9 \cdot 10^9/\text{л}$ и более) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево – до молодых форм (71,7%), эозинофилия от 6% и более (52,5%), ускорение СОЭ свыше 12 мм/час (57,6%). Вирусный гепатит характеризовался лейкопенией (48,7%), нейтропенией и лимфоцитозом (64,1%), СОЭ свыше 12 мм/час – у 11,5%.

В среднем на 15,6 день с момента заболевания при всех клинических формах псевдотуберкулеза в среднем в 24,2% случаев возникали рецидивы, частота которых была различна. При суставной и сочетанной формах, в частности, она достигала 28 и 28,8% соответственно, при желтушной – 16,5%. Клинически начало рецидивов при всех клинических формах, в т.ч. и при желтушной, было более постепенным, чем основная волна заболевания. Температура тела вновь повышалась у 95,2% (но она была ниже, чем при первоначальном повышении), экзантема появлялась в 39,2% и была не столь обильной. Зато чаще возникали боли в суставах (89,2%), животе (85,3%), преимущественно в правой подвздошной и пупочной областях. Вновь происходило увеличение печени (в 36% случаев), и селезенки (в 15,8%).

Микроскопическое исследование биоптатов печени больных с кишечным иерсиниозом и псевдотуберкулезом (преобладали больные псевдотуберкулезом), проведенное А.Ф. Блюгером с соавт. [10], позволило выявить изменения двух типов. При первом изменения соответствовали картине не резко выраженного

портального гепатита (у 65%). Портальные поля были расширены, отечны, диффузно инфильтрированы лимфоцитами и нейтрофильными гранулоцитами с четкой границей паренхимы. В печеночной дольке происходила активация и пролиферация звездчатых эндотелиоцитов. В другой группе больных (35%) воспалительные изменения носили очаговый характер. Клеточные инфильтраты из нейтрофилов, лимфоцитов и гистиоцитов располагались очагами, образуя узелки, в центре которых располагался детрит и «осколки» ядер. Иногда в составе узелков авторами наблюдались отдельные макрофаги и гигантские клетки. Изменения в паренхиме заключались в умеренно выраженной зернистой и жировой дистрофии, исчезновении липофусцина из центролобулярных гепатоцитов, увеличении количества полиплоидных гепатоцитов. Все это, подчеркивают авторы, свидетельствует о лобулярном гепатите (ЛГ). Однако от классического ЛГ эти изменения отличались тем, что:

- они очаговые, а не диффузные;
- не преобладали в центре печеночной дольки;
- макрофаги единичные и не содержали цероид;
- у больных желтушной формой псевдотуберкулеза указанные изменения были более выражены.

Морфологические изменения печени при псевдотуберкулезе в исследованиях А.Ф. Подлевского, Н.Н. Власовой [9] показали выраженную мезенхимально-клеточную реак-

цию, иногда отмечались дистрофические изменения гепатоцитов; при электронномикроскопическом исследовании выявлялись признаки дегенерации печеночных клеток. Анализ клинических, лабораторных и структурных данных показал, что изменения в печени при псевдотуберкулезе являются следствием бактериемии и связанного с ней повреждающего воздействия на печень токсинов возбудителя. Первичная реакция печени на поступление в кровь возбудителя заключается в активации и пролиферации звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, что отражает общие проявления иммунологической активности макроорганизма, реализующиеся в печени подготовкой к синтезу антител и фагоцитозу. Дальнейшим проявлением мезенхимально-клеточной реакции служат инфильтративные процессы. Авторы характеризуют поражение печени при псевдотуберкулезе как реактивный гепатит.

Выводы

Таким образом, псевдотуберкулез характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и в 5,18% проявляется в желтушной форме, ко-

торая характеризуется, в первую очередь, желтухой уже в ранние сроки болезни, увеличением печени и нарушением ее функции на фоне лихорадки и интоксикации в сочетании с другими опорными признаками. При проведении дифференциальной диагностики с вирусным гепатитом А имеются существенные клинико-биохимические различия. Однако разграничение этих заболеваний только по клиническим признакам, особенно при «чисто» желтушном варианте псевдотуберкулеза, вызывает определенные трудности, о чем свидетельствует ошибочное установление диагноза на догоспитальном этапе. Здесь важно учитывать эпидемиологические данные: вирусный гепатит А чаще протекает в виде вспышек, а спорадическому псевдотуберкулезу (согласно нашим наблюдениям) не свойственно возникновение желтушных форм, а только вспышечному. Но также нужно иметь ввиду, что псевдотуберкулез может ассоциироваться с вирусным гепатитом А.

Литература

1. Борисова М.А. Висцеральная патология, патогенез, диагностика и лечение псевдотуберкулеза (дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка): Автореф. дис. д.мед. н. – М., 1971.
2. Дрондина А.К. Клиника и дифференциальная диагностика гепатитов вирусной (А и В) и иерсиниозной этиологии у детей. Автореф. дис. д.мед. н. – М., 1988. – 47 с.
3. Иванов А. И. Острые кишечные инфекции. — Л.: Медицина, 1982. – 184 с.
4. Малый В.П. Клинико-иммунологические, аллергические и иммуногенетические особенности безрецидивных, рецидивирующих, затяжных и микст-форм псевдотуберкулеза: Автореф. дис. д. мед. н. – М., 1987. – 45 с.
5. Шувалова Е.П. Ошибки в диагностике инфекционных болезней. Ленинград: Медицина. Ленинград. отд-ние, 1980. – 200 с.
6. Середа Т.В. Желтушная форма псевдотуберкулеза: Автореф. дис... к.мед.н. – М., 1988.– 19 с.

7. Осна Э.М., Хаимзон Б.И., Серeda Т.М. и др. Клинические маски и редкие синдромы псевдотуберкулеза // Иерсиниозы: микробиология, эпидемиология, клиника, патогенез, иммунология. Тезисы Всесоюз. научно-практ. конф. Владивосток, 1986. – С. 189-191.
8. Помогаева А.П., Уразова О.Н., Ковширина Ю.В., Потарская Е.В. Поражение желудочно-кишечного тракта при псевдотуберкулезе у детей. – VI съезд научного общества гастроэнтерологов России, 1-3 февраля 2006 г. – Москва. – С. 327-328
9. Подлевский А.Ф., Власова Н.Н. Состояние печени при различных формах псевдотуберкулеза // Клин. медицина. – 1986. – № 1. – С. 91-94.
10. Блюгер А.Ф., Карташова О.Я., Осна Э.М. и др. Клинико-морфологические особенности поражения печени при иерсиниозе и псевдотуберкулезе. – Иерсиниозы. Тез. Всесоюз. научно-практ. конфер. 28-29 августа 1986 г. – Владивосток. 1986. – С. 153-154.