

УДК [616.72-002.77:616.36-002]-06

## Гепатит у ребенка с ревматоидным артритом — клиническое проявление или осложнение?

**А.А. КАМАЛОВА, Г.А. ХУСНУЛЛИНА, Н.Н. ФИРСОВА, А.Р. ШАКИРОВА, А.Е. ХОМЯКОВ**

Казанский государственный медицинский университет

Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

**Камалова Азлита Асхатовна**

доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. (843) 237-30-37, e-mail: elitakamalova@gmail.com

*Несмотря на наличие диагностических критериев ювенильного ревматоидного артрита, до сих пор существуют трудности в постановке данного диагноза, особенно в дебюте системных вариантов заболевания. Представленный клинический случай демонстрирует нехарактерное для ревматоидного артрита проявление в форме тяжелого гепатита нетоксического генеза, потребовавшего морфологической верификации.*

**Ключевые слова:** ювенильный ревматоидный артрит, дети, гепатит.

## Hepatitis in a baby with rheumatoid arthritis — is it a clinical implication or complication?

**A.A. KAMALOVA, G.A. KHUSNULLINA, N.N. PHIRSOVA, A.R. SHAKIROVA, A.E. KHOMYAKOV**

Kazan State Medical University

Children Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

*Despite the diagnostic criteria for juvenile rheumatoid arthritis, still there are difficulties in the diagnosis of this disease, particularly in the onset. The presented medical case demonstrates a non typical for rheumatoid arthritis manifestation in the form of severe hepatitis of non-toxic genesis which demanded morphological verification.*

**Key words:** juvenile rheumatoid arthritis, children, hepatitis.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — системное заболевание, которое характеризуется воспалительным поражением суставов и является тяжелым, хронически текущим инвалидирующим пациента процессом [1]. Заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 человек на 100 тысяч детского населения в возрасте до 16 лет. Наибольшую проблему в связи с тяжестью клинических проявлений и частыми рецидивами, приводящими к ранней инвалидизации, представляют системные формы ЮРА, которые составляют 15-20% в общей структуре ЮРА [2]. По данным литературы, причинами повреждения печени при ЮРА могут быть индукция аутоиммунного гепатита, присоединение инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии, а также синдром активации макрофагов [3]. Иллюстрацией к данному тезису служит конкретный клинический пример из собственной практики.

*Девочка Б., 4 года, заболела остро, когда появились жалобы на повышение температуры тела до фебрильных цифр, артралгии и утреннюю скованность в суставах нижних конечностей, высыпания пятнисто-папулезного характера на коже туловища, левой локтевой ямке, вокруг суставов и лице, появляющиеся на высоте лихорадки. За*

три дня до появления симптомов заболевания была травма (упала с качелей). В течение недели больная находилась на стационарном лечении по месту жительства, куда поступила с жалобами на боли в животе, в верхних и нижних конечностях и фебрильную лихорадку. В объективном статусе наблюдались гипертермия, суставной (отечность голеностопных суставов, ограничение и болезненность движений во всех суставах) и кожный синдромы (пятнисто-папулезная сыпь). По лабораторным данным, отмечались высокая гуморальная активность, анемия легкой степени, гипер-γ-глобулинемия, положительный титр антител класса IgG к хламидиям. РНГА крови на тифы, сальмонеллы, паратифы отрицательны. При эхокардиоскопии определялись нормокинез, пролапс митрального клапана 1-й степени, недостаточность митрального клапана.

На основании жалоб, клинико-anamnestических данных и результатов обследования установлен предварительный диагноз: Реактивный полиартрит. Недифференцированный коллагеноз? Бактериальный эндокардит? Недостаточность митрального клапана II степени, недостаточность кровообращения I степени. Несмотря на проводимую терапию (антибиотики, глюкозо-солевые

растворы, антигистаминные и нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП), сохранялись лихорадка, суставной синдром, интоксикация.

По тяжести состояния, а также для уточнения диагноза и дальнейшего лечения больная, через месяц от дебюта заболевания, переведена в кардиологическое отделение ДРКБ. При поступлении: жалобы на повышение температуры тела до фебрильных цифр, артралгии и утреннюю скованность в суставах нижних конечностей, высыпания пятнисто-папулезного характера на коже туловища, левой локтевой ямке, вокруг суставов и лице, появляющиеся на высоте лихорадки. Объективно состояние тяжелое за счет интоксикационного, суставного и кожного синдромов, пальпаторно определялось увеличение печени (+2,0 см из-под края реберной дуги). В общем анализе крови лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, анемия легкой степени, тромбоцитоз; в биохимическом анализе крови — повышение уровня СРБ и показателей АСТ, значительное снижение уровня сывороточного железа; в иммунограмме определялись гипериммуноглобулинемия (IgM, IgG) и высокие показатели циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); в коагулограмме — гиперфибриногенемия. Кроме того, выявлены положительный титр антител класса IgG (1:100) к описторхиям, хламидиям (более 1/20), сомнительный титр к микоплазмам и уреоплазмам. Необходимо отметить, что показатели ревматоидного фактора у больной не превышали референсных значений.

Учитывая жалобы, клинико-anamnestические и данные лабораторных и инструментальных методов исследования, установлен клинический диагноз: Аллергический субсепсис Висслера – Фанкони. Описторхоз? Железодефицитная анемия средней степени тяжести. МАРС (ПМК I степени, ЛХЛЖ, сети Хиари). Кандидозный вульвовагинит. Хламидийная инфекция. Микоплазмоз? Уреаплазмоз? На фоне проводимого лечения, включавшего пульс-терапию метипредом, внутривенное введение нормального человеческого иммуноглобулина, антибактериальную и противогрибковую терапию, НПВП, симптоматические средства, отмечалась положительная динамика в виде купирования кожного синдрома, суставного синдрома, фебрильной лихорадки (отмечались периодически подъемы температуры в утренние часы, максимум до 37,3, без кожных высыпаний) и снижения гуморальной активности в крови. С положительным клинико-лабораторным эффектом больная была выписана на амбулаторный этап наблюдения и лечения с рекомендациями продолжить прием НПВП (нимесулид) в возрастной дозировке.

После выписки периодически у девочки отмечались кратковременные артралгии. Через месяц после выписки в биохимических анализах крови выявлено повышение уровня АЛТ до 5 норм (при нормальных показателях АСТ), общего билирубина, высокие цифры СРБ. В общем анализе крови определялась эозинофилия (9%). В дальнейшем анализы крови сдавались нерегулярно, в одном из последних анализов все показатели были в пределах возрастной нормы.

Через 8 месяцев от дебюта заболевания состояние ребенка ухудшилось, появились выраженная слабость, жажда и фебрильная лихорадка. В

дальнейшем отмечалось потемнение мочи, желтушность склер и кожи. С диагнозом «токсический гепатит» ребенок был госпитализирован в инфекционную больницу по месту жительства. В анализах крови наблюдались лейкоцитоз, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, повышение тимоловой пробы до 13 ед., гипопротромбинемия до 62%, повышение уровня трансаминаз до 10 норм. После кратковременного улучшения на фоне проводимой терапии (ампициллин, карсил, парентерально преднизолон, инфузионная терапия) состояние вновь ухудшилось, в связи с чем ребенок вновь госпитализируется в кардиологическое отделение ДРКБ. При поступлении состояние тяжелое за счет интоксикационного и желтушного синдромов, отмечались лейкоцитоз, анемия легкой степени, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (191,3/94,9 мкмоль/л), синдром цитолиза (АЛТ/АСТ 814/771 Е/л), повышение уровня  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы до 109,6 Е/л, отрицательные маркеры аутоиммунного гепатита (антитела к микросомам клеток печени и эпителиальных клеток клубочкового аппарата почек типа 1, антинуклеарные антитела, антитела к нативной ДНК, антимитохондриальные антитела, антитела к гладкой мускулатуре).

Учитывая доминирование в клинике симптоматики гепатита, больная была переведена в гастроэнтерологическое отделение. Наиболее вероятным на тот момент являлся диагноз аутоиммунного гепатита, поскольку артралгии, наблюдающиеся в дебюте заболевания у нашей больной, являются одним из самых частых и постоянных внепеченочных признаков болезни [4]. Кроме того, известно, что аутоиммунный гепатит может сопровождаться другими аутоиммунными синдромами и заболеваниями, в том числе и ревматоидным артритом, в 1% случаев [4]. Отсутствие же специфических для аутоиммунного гепатита антител не является препятствием для постановки диагноза. Проводилась дифференциальная диагностика между АИГ, токсическим гепатитом, болезнью Вильсона – Коновалова, исключались инфекции, поэтому в связи с трудностями дифференциального диагноза и торпидного течения гепатита было принято решение о проведении пункционной биопсии печени. Заключение морфологического исследования: «Течение хронического холангита (холангиогепатит с перидуктальной мононуклеарной инфильтрацией и фиброзом), есть участки пролиферации желчных протоков, есть облитерация протоков (их отсутствие в некоторых трактах), инфильтрация трактов от умеренной до выраженной, выражено периферическое расположение инфильтрата с распространением на паренхиму печени, большое количество эозинофилов в инфильтрате. Отдельные клеточные скопления смотрятся как гранулемы. Основные некрозы гепатоцитов наподобие ступенчатых некрозов в отдельных трактах. Дегенеративные изменения гепатоцитов (преимущественно нежировые), двухъядерные гепатоциты. Перипортальный фиброз, предположительно есть порто-портальные септы. Есть перичеллюлярный фиброз».

На основании клинико-лабораторных, инструментальных методов исследований, в том числе данных биопсии печени, был установлен диагноз: Неверифицированный гепатит высокой степени активности.

Несмотря на интенсивную гепатопротекторную терапию, отмечалось увеличение размеров печени, прирост уровня трансаминаз, в общем анализе крови повысились показатели лейкоцитоза и СОЭ, что потребовало подключения гормональной терапии. Больная была выписана с клинико-лабораторным улучшением с рекомендациями по снижению дозы преднизолона до поддерживающей (5 мг/сут.). На фоне снижения дозы функциональные пробы печени оставались в пределах возрастной нормы.

В возрасте 6 лет на фоне присоединения ОРВИ у ребенка появились жалобы на повышение температуры до фебрильных цифр, артралгии, утреннюю скованность в суставах конечностей, появление пятнистой сыпи, в связи с чем больная вновь госпитализирована в кардиологическое отделение ДРКБ. На момент поступления получала преднизолон *per os* 5 мг/сутки. В статусе — ежедневные подъемы температуры до фебрильных цифр в утренние часы, по лабораторным данным — высокая воспалительная активность. Проводилось комплексное обследование, исключено течение инфекционного и онкогематологического процессов, проведено доплерографическое исследование брюшной аорты, в ходе которого выявлены стеноз почечной артерии слева 30% и стеноз чревного ствола 30%. По данным УЗИ органов брюшной полости определялась гепатомегалия. Учитывая отсутствие четких критериев заболевания, установлен диагноз: Недифференцированный коллагеноз. Неверифицированный гепатит минимальной степени активности. За время наблюдения состояние оставалось тяжелым за счет аллергосептического синдрома. На фоне проводимой гормональной пульс — терапии метипредом отмечалось кратковременное улучшение в виде купирования лихорадки, но сохранялась высокая воспалительная активность крови, что потребовало повышения пероральной дозы ГКС до 1 мг/кг/сутки. Состояние стабилизировалось — фебрильно не лихорадила, в крови воспалительная активность с тенденцией к снижению, и ребенок был выписан с рекомендациями по снижению дозы гормонов.

В дальнейшем в течение года больная ревматологом не наблюдалась, самостоятельно отменена терапия глюкокортикоидами (через год после

подключения), что привело к очередному обострению заболевания (фебрильная лихорадка, артралгии).

Несмотря на прогрессирование заболевания и серьезный прогноз, более чем год ребенок не наблюдался в профильном отделении. В возрасте семи с половиной лет в связи с обострением суставного синдрома девочка была вновь госпитализирована в кардиологическое отделение ДРКБ, где через три года от дебюта заболевания был установлен окончательный клинический диагноз: Ювенильный ревматоидный артрит, системный вариант. Подключена «базисная» иммуносупрессивная терапия метотрексатом (пульс-терапия) и циклоспорином А, на фоне которой достигнута положительная динамика в виде купирования системных проявлений заболевания.

Таким образом, несмотря на наличие диагностических критериев ювенильного ревматоидного артрита, до сих пор существуют трудности в постановке данного диагноза, особенно в дебюте системных вариантов заболевания, когда нет четко очерченного, яркого, патогномичного суставного синдрома, и определенный диагноз ревматоидного артрита возможно выставить лишь при непрерывном динамическом наблюдении за больным. Также представленный клинический случай демонстрирует не характерное для ревматоидного артрита проявление в форме тяжелого гепатита нетоксического генеза, потребовавшего морфологической верификации. Развитие гепатита высокой степени активности на определенном этапе наблюдения позволило усомниться в диагнозе ревматоидного артрита и тем самым отсрочить начало базисной терапии, которая, как известно, может стать причиной гепатита, как токсического генеза, так и индукции аутоиммунного гепатита.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. — М.: Веди, 2007.
2. Dell O. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 183-185.
3. Scott Canna, Jennifer Frankovich, Gloria Higgins. Acute hepatitis in three patients with systemic juvenile idiopathic arthritis taking interleukin-1 receptor antagonist // *Pediatric Rheumatology.* — 2009. — № 7:21. — P. 1-5.
4. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. — М.: Анахарсис, 2005.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### НЕКОТОРЫЕ МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ВРЕДНЫ ДЛЯ ДЕТСКОГО ЗДОРОВЬЯ

О вреде бездумного употребления молока и молочных продуктов недавно заявили ученые из Гарварда, пишет «Раут». Они провели исследование, на основании которого сделали вывод, что не любое молоко для детей полезно. Автор исследования, педиатр Дэвид Людвиг, рассказал, что если в молоке содержится сахар или другие подсластители, оно является несомненно вредным. Наибольшим злом для ребенка можно считать шоколадное обезжиренное молоко. В его составе основная часть калорий отведена жирам и сахару. По мнению специалистов, лучше заменять часть молочного рациона другими продуктами, содержащими в своем составе кальций. Потребление молока можно уменьшить, если добавить в рацион бобы, шиповник, орехи, зелень.

Источник: Meddaily.ru