

УДК [616.36-002.12:578.891]-075

Саркоидоподобная реакция у пациентки с хроническим гепатитом С на фоне противовирусной терапии

А.В. Лапшин, Н.И. Кокина, М.В. Маевская, И.А. Соколова, В.Т. Ивашкин

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Sarcoid-like reaction at the patient with chronic hepatitis C on a background of antiviral therapy

A.V. Lapshin, N.I. Kokina, M.V. Mayevskaya, I.A. Sokolina, V.T. Ivashkin

Цель публикации. Продемонстрировать случай развития у пациентки с хроническим гепатитом С саркоидоподобной реакции, индуцированной противовирусной терапией, и тактику ведения данной больной.

Особенности клинического случая. У пациентки 53 лет с хроническим гепатитом С (HCV RNA+, генотип 1b), умеренной активности (по шкале METAVIR – A2, F0) на 22-й неделе противовирусной терапии пег-интерфероном и рибавирином было отмечено развитие гранулематозного поражения легких, сопровождавшегося лихорадкой, дыхательной недостаточностью, астеническим синдромом. Была диагностирована саркоидоподобная реакция. При компьютерной томографии органов грудной клетки определялась двусторонняя милиарная монотипная диссеминация на фоне интерстициальных изменений, выявлено увеличение количества и размеров внутригрудных лимфоузлов. Отмена противовирусной терапии не привела к положительной динамике состояния в течение 2 мес. Назначена иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном, фосфогливом, в результате чего полностью регрессировали клинические симптомы заболевания и рентгенологические изменения в легких. У пациентки сохранялся устойчивый вирусологический ответ.

Заключение. Саркоидоподобная реакция относится к числу редких незапланированных осложнений противовирусной терапии. Ожидаемые побочные эффекты противовирусной терапии могут маскировать развитие саркоидоподобной реакции.

Ключевые слова: саркоидоподобная реакция, интерферон, гепатит С.

The aim of publication. To present a case of sarcoid-like reaction development, induced by antiviral therapy, in patient with chronic hepatitis C, as well as the management approach for this patient.

Features of clinical case. At female 53 year-old patient with chronic hepatitis C (HCV RNA+, genotype 1b) of moderate activity (A2, F0 by METAVIR scale) development of granulomatous pulmonary lesion accompanied by fever, respiratory failure, asthenic syndrome had been observed on the 22-nd week of antiviral therapy by PEG-interferon and ribavirin. Sarcoid-like reaction has been diagnosed. At computer tomography of the chest organs bilateral miliary monomorphic dissemination on a background of interstitial changes was found, intrathoracic lymph nodes were increased in their number and size. Cessation of antiviral therapy did not result in improvement of patient's state within 2 months. Immune-suppressive therapy by methylprednisolon and phosphogliv was prescribed, that resulted in complete regression of clinical symptoms and radiological changes in the lungs. Sustained virologic response was preserved in the patient.

Conclusion. Sarcoid-like reaction falls to rare unpredictable complications of antiviral therapy. Expected side effects of antiviral therapy can mask development of sarcoid-like reaction.

Key words: sarcoid-like reaction, interferon, hepatitis C.

Лапшин Алексей Валерьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: ale-lapshin@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

При HCV-инфекции описан широкий круг внепеченочных поражений и иммунных нарушений, развитию которых, как правило, предшествует длительное течение HCV-инфекции. Частота внепеченочных проявлений гепатита С достигает 45%. Степень доказанности этиологической роли HCV в развитии многообразных ассоциированных с этой инфекцией проявлений различна [3].

На сегодняшний день установлена связь с хронической HCV-инфекцией таких внепеченочных проявлений, как смешанная криоглобулинемия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, аутоиммунный тиреоидит. Предположительной считается связь HCV-инфекции с идиопатической тромбоцитопенией, красным плоским лишаем, язвами роговицы Мооген, синдромом Шегрена (лимфоцитарным сиалоаденитом) и В-клеточной лимфомой [4].

В последние годы в литературе все чаще стали появляться сообщения, посвященные возможной связи гепатита С с саркоидозом и саркоидными реакциями [1]. Так, французские исследователи описали 2 случая саркоидоза, связанного с хроническим гепатитом С [6]. У больных развился мультисистемный саркоидоз в течение от 2 до 6 лет после первых проявлений вирусной инфекции. Ремиссия саркоидоза наступила после применения системных кортикостероидов. Уровень печеночных ферментов существенно не менялся во время применения иммуносупрессивной терапии. Авторы сделали вывод о том, что вирус гепатита С сам по себе способен вызывать гранулематозную реакцию у пациентов с этой хронической инфекцией посредством стимуляции клеточной иммунной системы.

Кроме того, у больных гепатитом С было обнаружено наличие связи между развитием саркоидоза и применением интерферона-альфа, тогда как у нелеченных пациентов такой связи ранее не наблюдали [5]. Саркоидоз легких и кожи может быть индуцирован и пегилированными формами интерферона. Доказательством их роли в качестве этиологического фактора является полный регресс клинических симптомов после завершения курса лечения [8].

Анализ внепеченочных проявлений гепатита С свидетельствует о существовании реальной проблемы развития эпителиоидноклеточной гранулематозной реакции у больных с хронической HCV-инфекцией, особенно при лечении гепатита С интерфероном и рибавирином. Нашим клиническим наблюдением мы хотим продемонстрировать пример последовательного диагностического поиска и успешного лечения редко описываемой в литературе формы поражения легких на фоне комбинированной противовирусной терапии.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 53 лет, впервые обратилась в клинику им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова в июне 2007 г. с жалобами на периодические неинтенсивные боли в правом подреберье при погрешностях в диете, купирующиеся самостоятельно. Из анамнеза заболевания известно, что в 2002 г. во время подготовки к операции по поводу опущения матки впервые были выявлены анти-HCV. При стационарном обследовании в 2003 г. обнаружен 1b генотип HCV RNA, выполнена пункционная биопсия печени (зафиксированы наличие хронического гепатита С умеренной активности, фиброз минимальной степени). Противовирусная терапия не проводилась. В 2006 г. для оценки прогрессирования ХГС выполнена повторная пункционная биопсия печени — отмечено отсутствие существенной гистологической динамики за 3-летний период (по шкале METAVIR — A2, F0).

В июне 2007 г. пациентка направлена в отделение гепатологии клиники им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова для определения показаний к противовирусной терапии. В ходе анализа возможных причин инфицирования больной вирусом гепатита С установлено, что в 1984 г. у нее был диагностирован послеродовой острый гнойный панмастит с развитием обширной анаэробной флегмоны правой половины грудной клетки, септицемии, септического миокардита; выполнена правосторонняя мастэктомия с последующей пластикой грудной клетки в 1992 и 1999 гг. Из анамнеза жизни пациентки известно, что она росла и развивалась нормально. Имеет высшее образование. В течение жизни работала товароведом, в условиях воздействия профессиональных вредностей не находилась. Курение, прием алкоголя, наркотиков отрицает. При объективном обследовании обращало внимание наличие множественных келоидных рубцов на коже спины и груди. Со стороны внутренних органов существенных отклонений от нормы не выявлено.

При лабораторных исследованиях отмечались повышение СОЭ до 24 мм/ч, незначительный подъем уровня АлАТ — 47 ед./л (при норме до 40 ед./л). Синтетическая функция печени сохранена. В ходе вирусологического исследования крови подтверждена репликация вируса гепатита С, генотип 1b. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени, при фиброгастродуоденоскопии — антральный гастрит.

С учетом предоставленных результатов морфологического исследования ткани печени от 2003 и 2006 гг. клинический диагноз был сформулирован таким образом: хронический гепатит С (HCV RNA+, генотип 1b), умеренной активности (A2, F0 по METAVIR). Согласно действовавшим в 2007 г., но пересмотренным в 2009 г. показаниям



Рис. 1. Классификация диффузных паренхиматозных заболеваний легких (ATS/ERS, 2002)

для назначения противовирусной терапии хронического гепатита С [7], у наблюдавшейся пациентки были следующие критерии: возраст старше 18 лет, репликация HCV RNA, гистологические признаки хронического гепатита с фиброзом, компенсированная функция печени, приемлемые гематологические и биохимические показатели (гемоглобин >13 г/дл для мужчин и >13 г/дл для женщин, количество нейтрофилов >1500/м³, креатинин <13 мг/дл), а также желание лечиться и выполнять все назначения врача. И принимая во внимание отсутствие противопоказаний к противовирусной терапии, с октября 2007 г. больной были назначены пег-интерферон α -2а 180 мкг 1 раз в неделю подкожно и рибавирин 1000 мг в сутки. Предполагаемая длительность лечения 48 нед.

На фоне проводимой противовирусной терапии отмечалось развитие ожидаемых побочных эффектов в виде гриппоподобного синдрома с повышением температуры тела до фебрильных цифр, общей слабости, клинически незначимой трехфазовой цитопении. Через 4 нед была достигнута нормализация сывороточных трансаминаз и элиминация вируса гепатита С. Однако с 10-й недели появились кашель с мокротой, боль за грудиной без иррадиации, потливость. По этим причинам пациентка была направлена в санаторий, где ей проводилась ингаляционная фитотерапия с умеренным положительным эффектом. Боли за грудиной перестали беспокоить, но сохранялись субфебрилитет, редкий кашель. Больная продолжала противовирусное лечение, на фоне чего был достигнут ранний вирусологический ответ (сохранялся отрицательный тест на HCV RNA через 12 нед терапии).

В марте 2008 г. – на 22-й неделе противовирусной терапии – появились одышка при минималь-

ной физической нагрузке, сухой кашель, отмечались повышение температуры тела до 38,5 °С без ознобов, выраженная общая слабость. При обследовании по месту жительства поставлен предположительный диагноз пневмонии, по поводу чего проводилась антибиотикотерапия амоксициклавом 1,5 г в сутки, назначены отхаркивающие и жаропонижающие средства, что, однако, не привело к разрешению клинической симптоматики. 3.04.2008 г. пациентка была направлена в пульмонологическое отделение клиники им. В.Х. Василенко.

При объективном обследовании в этот период обращали внимание повышение температуры тела до 37,5 °С, частота дыхания – 21 в минуту. При аускультации над легкими дыхание жесткое, в нижних отделах с обеих сторон крепитация. На основании всех имеющихся данных был поставлен предварительный диагноз: интерстициальная болезнь легких?; хронический гепатит С умеренной активности (A2, F0 по METAVIR), леченный пег-интерфероном/рибавирином с ранним вирусологическим ответом; лекарственная анемия, тромбоцитопения. Допуская вероятность поражения легких на фоне противовирусной терапии, пациентке при поступлении в клинику были отменены пег-интерферон и рибавирин.

В круг дифференциальной диагностики с учетом клинической картины помимо интерстициальных заболеваний легких был включен туберкулез. На сегодняшний день, согласно классификации Европейского респираторного общества, интерстициальные заболевания легких представляют достаточно разнородную группу (рис. 1). Уточнение конкретной нозологической формы представляет нередко большие трудности, так как патологические изменения в легких могут быть проявлением

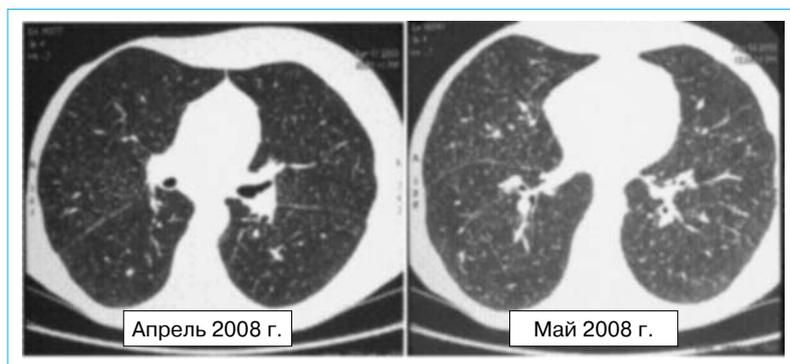


Рис. 2. КТ-исследование органов грудной клетки в динамике у пациентки К

как собственно болезни легких, так и легочного синдрома системных заболеваний (саркоидоза, диффузных заболеваний соединительной ткани, васкулитов и др.).

При обследовании в клинике лабораторными тестами установлены наличие нормохромной анемии, невыраженной лейкопении, повышение СОЭ до 62 мм/ч, увеличение содержания антистрептолизина и гамма-глобулинов крови. Синтетическая функция печени сохранена, электролиты крови, включая кальций, в пределах нормы. При посеве крови роста микрофлоры не получено. При иммунологическом исследовании исключены наиболее частые возбудители специфического воспаления легких, включая туберкулез. Проба Манту отрицательная. Зафиксировано также отсутствие репликации вируса гепатита С. В анализе мокроты имелись признаки неспецифического воспаления. Для исключения патологии почек в рамках системного поражения выполнен общий анализ мочи, в котором патологических изменений не обнаружено.

При исследовании функции внешнего дыхания имела место умеренно выраженная смешанная форма вентиляционной недостаточности с преобладанием рестрикции. Индекс Тиффно составил 115%. При фибробронхоскопии выявлены признаки катарального эндобронхита. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки на всем протяжении легких определялась двусторонняя милиарная монотипная диссеминация на фоне интерстициальных изменений. Отмечено незначительное увеличение нижних паратрахеальных лимфоузлов до 10 мм. Таким образом, у пациентки была выявлена КТ-картина диссеминированного гранулематозного поражения легких. При проведении повторного КТ-исследования отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания распространенности и степени диссеминации в легких (рис. 2). Мелкие очаги расположены вдоль плевральных листков, междольковых перегородок. Кроме того, выявлено увеличение количества и размеров внутригрудных лимфоузлов (до 11 мм), бифуркационные лимфоузлы образуют конгломерат размером до 20 мм.

Проведенное обследование позволило констатировать гранулематозное поражение легких, в рамках которого наиболее вероятным представлялось наличие саркоидоподобной реакции. На основании установленной связи заболевания с назначением интерферона, отсутствия внелегочных проявлений гранулематоза, а также характерных клинико-инструментальных признаков, исключения других состояний, вызывающих сходные симптомы, был сформулирован следующий клинический диагноз: 1) саркоидоподобная реакция, индуцированная интерфероном; 2) хронический гепатит С умеренной активности (A2, F0 по METAVIR), леченный пег-интерфероном/рибавирином с ранним вирусологическим ответом; 3) сопутствующие заболевания – хронический обструктивный бронхит в стадии обострения.

Как известно, действующее международное соглашение по ведению пациентов с саркоидозом рекомендует по возможности занимать выжидательную тактику в течение 6 мес после постановки диагноза саркоидоза или саркоидоподобной реакции. Прямым же показанием к началу активной иммуносупрессивной терапии является прогрессирующая болезнь или полиорганное поражение с нарастающими функциональными нарушениями и изменениями, угрожающими жизни.

У нашей пациентки отмена противовирусного лечения и наблюдение за ней в течение 2 мес не привели к положительным изменениям состояния. Сохранялись одышка, малопродуктивный кашель, лихорадка, астенический синдром. Появилась отрицательная рентгенологическая динамика. В связи с этим была назначена терапия метипредом в индукционной дозе 24 мг в сутки с последующим ее снижением и полной отменой препарата через 4 мес. Кроме того, большинство исследований, оценивающих фармакологическую эффективность средств, содержащих глицирризин, свидетельствует о их способности уменьшать некрвоспалительную активность хронического гепатита С, что дает основание к их применению у больных с ограничениями для использования комбинированной противовирусной терапии [2]. Учитывая это, пациентке был назначен фосфоглив в пероральной форме по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 мес. На фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика в виде полного разрешения основных жалоб в течение 2 мес, а также значительного уменьшения очаговой диссеминации в легких, нормализации размеров интраплевральных лимфоузлов. За пациенткой продолжается динамическое наблюдение. При контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки в 2009 и 2010 гг. патологических изменений в легких не найдено.

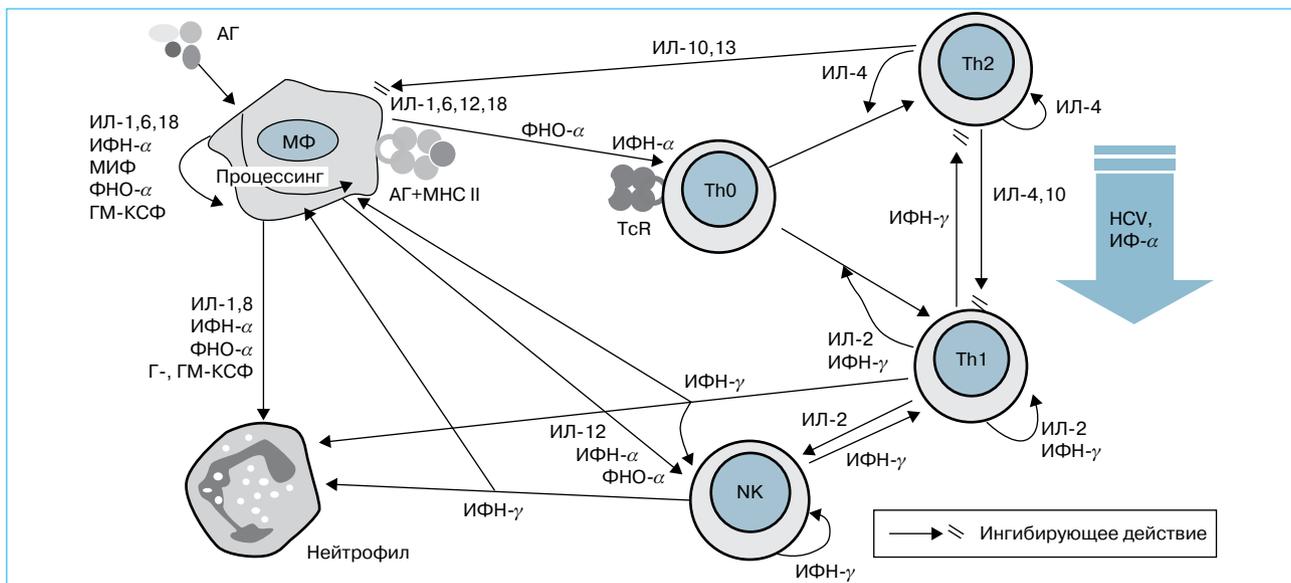


Рис. 3. Механизм развития саркоидоза при гепатите С

Механизм развития саркоидоза или саркоидной реакции при гепатите С связывают с нарушением клеточного иммунного ответа (рис. 3). С одной стороны, при рассмотрении этиологии возникновения саркоидной гранулемы вирусы рассматриваются как триггеры заболевания. Вирус гепатита С может вызывать смещение профиля цитокинов к Th1. А стимуляция Th1-клеточного ответа играет ведущую роль в образовании гранул. В то же время при лечении гепатита С применяют интерферон α , меняющий баланс Th1/Th2. Доказано, что введенный извне интерферон, так же, как и вирус гепатита С, стимулирует Th1-клеточный ответ. Это, в свою очередь, может приводить к образованию саркоидных гранул, а отмена препарата способствует их исчезновению. Рибавирин также усиливает Th1-ответ. Поэтому комбинация интерферона α и рибавирина потенцирует как противовирусное действие, так и Th1-опосредованную иммунную реакцию.

Гистологически саркоидная реакция тождественна системному саркоидозу, но проявляется более скудно и ограничена областью основного заболевания или регионарными лимфатическими

узлами. По крайней мере, 54 различных заболевания могут вызывать саркоидную реакцию, среди них пневмокоциоз, рак желудка, щитовидной и поджелудочной железы, кожи, лимфогранулематоз и др.

Заключение

Приведенное нами клиническое наблюдение представляет интерес потому, что развитие саркоидоподобной реакции у пациентов с различной патологией становится уже не столь редким в настоящее время. Продемонстрировав случай развития поражения легких на фоне комбинированной противовирусной терапии, напоминаем: назначая противовирусное лечение, следует учитывать спектр его возможных нежелательных воздействий, а также вероятность развития гранулематозного поражения легких. В случае неизбежности назначения препаратов интерферона α и рибавирина необходимо динамическое наблюдение за больным, включая постоянный мониторинг лабораторных и инструментальных показателей.

Список литературы

1. Визель А.А., Потанин А.В., Визель И.Ю. и др. Саркоидоподобные состояния // Consilium Medicum, приложение «Пульмонология», 2009. — С. 67–69.
2. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В., Федосына Е.А. Препараты растительного происхождения в лечении гепатита С. — Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 3. — С. 70–75.
3. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции // Клиническая гепатология. — 2005. — № 2. — С. 3–11.
4. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. — 2000. — Т. 9, № 2. — С. 12–16.
5. Butnor K.J. Pulmonary sarcoidosis induced by interferon-alpha therapy // Am. J. Surg. Pathol. — 2005. — Vol. 29. — P. 976–979.
6. Bonnet F., Morlat P., Dubuc J. et al. Sarcoidosis-associated hepatitis C virus infection // Dig. Dis. Sci. — 2002. — Vol. 47, N 4. — P.794–796.
7. Ghany M.G. et al. Reprinted with permission from the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 1335–1374.
8. Hurst E.A., Mauro T. Sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature // Arch. Dermatol. — 2005. — Vol. 141. — P. 865–868.