

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-114-117

## Саркоидный синдром как осложнение комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С генотипа 1b использованием российского пегилированного интерферона

Барамзина С. В.

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, г. Киров, Россия

### Sarcoid-like syndrome as a complication of the combined antiviral therapy of chronic hepatitis C1b genotype using Russian pegylated interferon

S. V. Baramzina

Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia

**Для цитирования:** Барамзина С. В. Саркоидный синдром как осложнение комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С генотипа 1b использованием российского пегилированного интерферона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12): 114–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-114-117

**For citation:** Baramzina S. V. Sarcoid-like syndrome as a complication of the combined antiviral therapy of chronic hepatitis C1b genotype using Russian pegylated interferon. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12): 114–117. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-114-117

✉ *Corresponding author:*

**Барамзина  
Светлана Викторовна**  
Svetlana V. Baramzina  
sw3837@mail.ru

**Барамзина Светлана Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней

Svetlana V. Baramzina, Department of Infectious Diseases, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7274-1252>

### Резюме

Представлено описание клинического случая редкого осложнения комбинированной терапии хронического гепатита С — саркоидного синдрома с поражением лёгких, формированием неказеозных гранулём, вовлечением в процесс нескольких групп внутригрудных лимфатических узлов на фоне использования российского цеpegинтерферона альфа-2b.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, побочные эффекты, саркоидный синдром

### Summary

A description of the clinical case of a rare complication of combination therapy of chronic hepatitis C — lung sarcoid syndrome, the formation of noncaseating granulomas, and the involvement of several intrathoracic lymph nodes in the process of using Russian interferon alpha 2b.

**Keywords:** chronic hepatitis C, side effects, sarcoid-like syndrome

Хронический гепатит С остаётся серьёзной мировой проблемой. Согласно данным экспертов ВОЗ хроническими формами HCV-инфекции страдает около 75 млн человек [1]. Длительная персистенция вируса гепатита С является фактором риска развития неблагоприятных исходов – цирроза печени и первичной гепатокарциномы (ГКЦ). Революционным достижением мировой медицинской науки последних лет явилось создание и внедрение в практику высокоэффективных и безопасных схем терапии ХГС на основе препаратов прямого противовирусного действия. Однако, в связи с высокой стоимостью импортных лекарственных средств и отсутствием отечественных аналогов в России сохраняют свою актуальность

схемы с использованием интерферонов, в том числе отечественного производства [2].

Применение комбинированной терапии с применением препаратов интерферона вызывает развитие множества побочных эффектов, что может препятствовать продолжению терапии и достижению устойчивого вирусологического ответа [2–5].

Представленный клинический случай демонстрирует развитие редкого побочного эффекта в виде саркоидной реакции, у больного с ХГС 1b генотипа, на фоне проведения комбинированной терапии с использованием российского пегилированного интерферона.

*Больной К., 37 лет, водитель, работает на личном транспорте экспедитором, обратился в ме-*

дицинский центр 23.06.2014 г. с целью детального обследования для дальнейшего лечения по поводу хронического гепатита С (ХГС). Жалоб активно не предъявлял.

**Анамнез заболевания:** страдает ХГС в течение 15 лет. Состоит на диспансерном учёте у инфекциониста, регулярно наблюдается, периодически проходит курсы патогенетической терапии гепатотропными препаратами. Обратился с целью обследования и определения показаний к проведению противовирусной терапии.

**Из анамнеза жизни известно,** что пациент не злоупотребляет алкоголем и не курит. Аллергологический анамнез не отягощен. Из сопутствующих заболеваний – хронический гастродуоденит в стадии ремиссии.

**Эпидемиологический анамнез:** Контакта с инфекционными больными не было, желтухи в анамнезе не отмечает. 15 лет назад перенёс аппендэктомию с гемотрансфузией. Периодически посещает стоматолога, донором не был. От гепатита В привит.

**Объективно:** состояние удовлетворительное, сознание ясное, ориентирован в месте и времени, на вопросы отвечает правильно, ритм сна не нарушен. Нормостенического телосложения, подкожный жировой слой выражен умеренно, ИМТ-23,9, кожа влажная, желтухи и расчёсов нет, единичные телеангиоэктазии на груди и животе. В ротоглотке – миндалины не увеличены, налетов нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Язык у корня густо обложен белым налётом. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, пульс – 74 уд/мин, АД – 120/80 мм.рт.ст. Живот обычной формы, при пальпации мягкий безболезненный, размеры печени по Курлову 9–8–7 см., край печени плотный, чувствительный при пальпации, селезенка не определяется, асцит нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, отёков на момент осмотра нет. Менингеальных знаков нет. Стул и диурез в пределах нормы.

**Проведено обследование:** Общий анализ крови от 24.06.14. Нб – 158 г/л, Эр –  $5,1 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП – 1,0, Тр –  $198 \cdot 10^9$ /л, Лейк –  $8,9 \cdot 10^9$ /л, пал – 0%, сегм – 59%, лимф – 39%, мон – 2%, эозинофилы – 0%, СОЭ – 4 мм/ч.

В ОАМ от 24.06.14 уд. вес – 1020, белка нет, Лейк-0–1 п/зр, уробилин -, билирубин -, сахара нет, эпителий плоский 1–2 в п/з.

24.06.14. Биохимический анализ крови: билирубин общий – 15,0 мкмоль/л, прямой – 1,3 мкмоль/л, АЛТ – 101,8 Ед (N-0–40 Ед), АСТ – 43,6 Ед (N-0–40 Ед), коэффициент де Ритиса – 0,4; общий белок – 74,6 г/л, альбумины – 50,9% (N-55,8–65%), глобулины – 49,1% (N-48,5–50,6), соотношение А/Г – 1,0; протромбин 83,1%, МНО – 0,9, ЩФ – 177,0 U/L (N-100–290), ГГТП – 158,6 U/L (до 50,0), креатинин, мочевина, холестерин и амилаза крови в пределах нормы. Кровь на RW и ВИЧ отр.

**Маркеры вирусных гепатитов:**

HCV RNA- $6,6 \cdot 10^3$  ME/мл, порог чувствительности  $60$  ME/мл, 1b генотип, анти-HCV сумм+; анти-HCV IgM+, анти- HCVcore+, NS3, 4, 5+, HBVDNA – отр., HBSAg, HbeAg, анти-Hbe, анти-Hbs+, анти Hbcor сумм- отр., RW и анти- ВИЧ- отр.

Для прогноза эффективности терапии было проведено исследование полиморфизма гена интерлейкина 28В. IL28B: rs8099917 – результат – Т/Т (Полиморфизм в гене IL28B: rs8099917 не выявлен. Возможно спонтанное разрешение инфекции. Около 70% пациентов с ХГС отвечают на лечение.) IL28B: rs12979860 результат – С/С (Полиморфизм в гене IL28B: rs12979860 не выявлен. Возможно спонтанное разрешение инфекции. Около 80% пациентов с ХГС отвечают на лечение.)

Рентгенография лёгких в 2 проекциях: патологии не выявлено.

Т3 свободный 5,0 пмоль/л (2,6–5,7); Т4 свободный 13,1 пмоль/л (9,0–22,0); ТТГ 3,77 мЕд/л (0,4–4,0); АТ-ТПО < 3,0 Ед/мл (< 5,6); Альфа-фетопроtein 2,30 Ед/мл (<7,29).

УЗИ щитовидной железы: патологии не выявлено. Рентгенография лёгких в 2 проекциях – патологии сердца и лёгких не выявлено.

Эластометрия печени – 8,7 кПа, что соответствует степени фиброза F2 по шкале METAVIR (расширение портальных трактов с единичными портальными септами – умеренно выраженный фиброз).

Узи органов брюшной полости от: 23.07.2016 г. Печень: размеры не увеличены – правая доля – 131 мм (N- до 150 мм), левая доля – толщина 51 мм (N- до 65 мм). Контуры ровные, четкие. Структура паренхимы однородная, эхогенность нормальная, сосудистый рисунок не изменен. Очаговые изменения не определяются.

Желчный пузырь: Средних размеров, 60–22 мм., форма обычная. Стенки не изменены, уплотнены, толщиной до 1 мм. Содержимое однородное. Холедох в воротах печени до 2 мм (N- до 6 мм). Портальная вена 6 мм (N- до 13 мм). Поджелудочная железа: нормальной величины. Размеры: головка 19 мм (N- до 30 мм), тело 12 мм (N- до 21 мм), хвост 18 мм (N- до 32 мм). Контур не изменён. Эхогенность паренхимы нормальная, структура –однородная.

Селезенка: размеры увеличены. Длина – 122 мм (N- до 120 мм), ширина – 43 мм (N- до 70 мм). Эхогенность нормальная, структура однородная.

Заключение: ультразвуковые признаки умеренной спленомегалии.

В результате комплексного обследования больному был выставлен диагноз: хронический гепатит С, 1b генотип, низкая вирусная нагрузка, слабо-выраженная активность, F2 по шкале METAVIR.

Учитывая высокую приверженность больному к проведению противовирусной терапии, наличию показаний (RNA HCV титре  $6,6 \cdot 10^3$  ME/мл., слабо-выраженный синдром цитолиза, уровень фиброза печени F2), положительные прогностические критерии по высокому эффекту интерфероновой терапии согласно выявленному генотипу IL28B Т/Т и С/С и отсутствию противопоказаний больному была рекомендована комбинированная противовирусная терапия с использованием препаратов российского производства: пегилированного интерферона – (цепэгинтерферон альфа-2b – 1 раз в неделю в дозе 1,5 мкг/кг) и рибавирина (1000 мг/сут) длительностью 48 недель.

Через 1 месяц от начала противовирусной терапии – был достигнут ранний вирусологический

ответ (RNA HCV – отрицательно (качественная реакция, чувствительность  $60^{ME}/мл$ )) и частичный биохимический ответ (сохранился минимальный цитоллиз – АЛТ-51,8 Ед/л, АСТ- 32,6 Ед/л). Переносимость препаратов была удовлетворительной, беспокоили слабость и повышение температуры до фебрильных цифр после введения интерферона, которые купировались применением жаропонижающих средств. В последующие месяцы гриппоподобный синдром не наблюдался, сохранялись лёгкая рибавирининдуцированная анемия и тромбоцитопения, не требующие коррекции доз препаратов. После 12 и 24 недель терапии сохранялся вирусологический ответ и был получен биохимический ответ.

Через 36 недель от начала терапии больной отметил повышение температуры до  $38,5^{\circ}C$ , кашель со скудной мокротой и одышку при физической нагрузке. В ОАК: лейкоцитоз  $15,6-10^9/л$ , со сдвигом влево, лимфопения (пал – 7%, сегм – 72%, лимф. – 16%), повышение СОЭ до 25 мм/ч. ОАМ – без патологии. В биохимическом анализе крови – минимальный цитоллиз – остальные показатели в пределах нормы (билирубин общий – 4,0 мкмоль/л, за счёт непрямого фракции – 4 мкмоль/л, АЛТ – 52,7 Ед, АСТ – 40,5 Ед, коэффициент де Ритиса – 0,8; общий белок – 72,0 г/л; протромбин – 87%).

Больному проведена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки 24.04.2015. На серии томограмм определяются множественные узелковые тени, имеющие приобронховаскулярное и перисептальное расположение, размеры от 1 до 4 мм. В 1 сегментах обоих лёгких определяются зоны пневмосклероза. Ход и проходимость трахеи и главных бронхов не нарушены. Средостение

## Заключение

Комбинированная противовирусная терапия ХГС на основе интерферонов в настоящее время рекомендована к применению в России и входит в различные схемы лечения [2]. Внедрение в практику курации вирусных гепатитов российских пегилированных интерферонов расширило спектр их клинического использования. Многочисленные побочные эффекты этих препаратов требуют проведения тщательного мониторинга и корректировки доз препаратов. Саркоидная реакция может развиваться при применении некоторых лекарственных препаратов, в частности интерферонов, характеризуется образованием в органах неказеифицирующихся гранулём и отличается от саркоидоза локальным уровнем поражения [2–5].

не смещено и не расширено. В ретростеральном пространстве определяется дополнительное образование (лимфоузлы аортального окна, бронхо-пульмональной, паратрахеальной и бифуркационной групп до 16,4 мм. Жидкости в плевральных и перикардальных полостях не выявлено. Костно-травматических и деструктивных изменений нет.

Заключение: Саркоидоз II стадии?

Больной был госпитализирован в стационар, а противовирусная терапия прекращена. Для уточнения диагноза был проведён комплекс диагностических мероприятий. Повторно проведена ИФА на определение анти – ВИЧ – отрицательно. Для исключения туберкулёза – многократные посевы мокроты (отрицательно), диаскинтест (отрицательно), диагностическая интраоперационная биопсия лёгких в результате которой был исключён туберкулёз лёгких и подтверждена саркоидная реакция на фоне применения пегилированного интерферона (при микроскопии биопсийного материала были выявлены неказеозные гранулёмы). Назначена комплексная терапия с использованием 40 мг преднизолона. В течение 2 месяцев лечения состояние больного значительно улучшилось, нормализовалась температура, купировались жалобы и воспалительные изменения в ОАК.

Через 6 месяцев и 2 года после завершения противовирусной терапии сохранялся полный устойчивый вирусологический и биохимический ответ, также было отмечено уменьшение уровня фиброза печени до значений, соответствующих стадии F1 по шкале METAVIR, а явления саркоидной реакции полностью купировались.

Описанный ранее в российской и зарубежной литературе редкий побочный эффект интерферонов в виде саркоидного синдрома отмечался в результате применения только импортных препаратов [3]. Настоящий клинический случай свидетельствует о возможности развития саркоидной реакции после 36 недель использования цепегинтерферона альфа-2b в дозировках не превышающих рекомендованных в инструкции. Своевременная отмена комбинированной терапии и назначение преднизолона способствовала полному купированию саркоидной реакции у больного с сохранением авиремии и констатацией устойчивого вирусологического ответа через 6 месяцев и выздоровления от ХГС – через 2 года динамического наблюдения [4–6].

## Литература | References

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 г.г. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016–2021/ghss-hep/ru/> Ссылка активна на 30.03.2019.)  
Global'naja strategija sektora zdravooohranenija po virusnomu gepatitu na 2016–2021 g.g. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016–2021/ghss-hep/ru/> (Accessed 30 April 2019)
2. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С.// Под ред. В. Т. Ивашкина, Н. Д. Ющука. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2015.  
*Ivashkin V. T., Jushhuk N. D.* Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis B and C. Moscow, GeOTAR – Media Publ., 2015.
3. *Ивашкин В.Т., Лапшин А. В., Маевская М. В. и соавт.* Саркоидоподобная реакция у пациентки с хроническим гепатитом С на фоне противовирусной терапии.// РЖГГК, 2010. – N3. – С. 74–78.  
*Ivashkin V. T., Lapshin A. V., Maevskaja M. V. i soavt.* Sarkoidopodobnaja reakcija u pacientki s hronicheskim gepatitom S na fone protivovirusnoj terapii. RZhGGK, 2010. vol. 3. pp. 74–78.
4. Саркоидоз. Клинические рекомендации. М. – Минздрав РФ, Российское Респираторное Общество, 2019 г. <http://spulmo.ru/download/2019> Ссылка активна на 30.03.2019  
*Sarkoidoz. Klinicheskie rekomendacii.* Moscow, Minzdrav RF, Rossijskoe Respiratornoe Obshhestvo, 2019 g. <http://spulmo.ru/download/2019> (Accessed 30 April 2019)
5. *Потанин А.В., Визель И. Ю., Потанин В. П. и соавт.* Инвазивная диагностика при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 56–60.  
*Potantin A. V., Vizel' I. Ju., Potantin V. P. et al.* Invasive diagnosis at intrathoracic syndromes of lymphadenopathy and disseminations. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2011, Vol. 4, no.3, pp. 56–60.
6. Диссеминированные заболевания легких/ под ред. проф. М. М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 480 с.  
*Илькович М. М.* Disseminated pulmonary disease. Moscow, Geotar-Media Publ., 2011, 480 P.