

САРКОИДОЗ ПЕЧЕНИ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ГЕНОТИП 1b

Федотова Т. Ф., Якимчук Г. Н., Воробьева Н. Н.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Саркоидоз — хроническое мультисистемное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием во многих органах эпителиоидноклеточных неказеифицированных гранул, нарушением нормальной архитектуры пораженного органа или органов.

По современной классификации МКБ-10 саркоидоз-D86 отнесен к классу III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм».

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Саркоидоз встречается во всем мире, поражая представителей обоего пола (с небольшим преобладанием женщин). Чаще болеют взрослые в возрасте до 40 лет, пик заболеваемости приходится на 20–29 лет. Распространенность саркоидоза колеблется от 1 до 40 случаев на 100 000 населения. Наибольшая распространенность саркоидоза в мире отмечена в Швеции, Дании и среди темнокожих жителей США. Особенностью эпидемиологии саркоидоза в Москве является значительное увеличение заболеваемости населения (11,5 на 100 000 в 2001 г.), причем за последние пять лет в два раза. Общая смертность от саркоидоза составляет 1–5%.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Причины развития саркоидоза остаются неизвестными, однако эпидемиологические и лабораторные исследования позволяют предположить, что болезнь отражает иммунный ответ на этиологический фактор у генетически предрасположенных индивидуумов.

Считается, что это заболевание полиэтиологично и решающим в его развитии является сочетание ряда наследственных факторов, воздействия окружающей среды и инфекционных агентов. Факторы внешней среды выступают в качестве триггеров, реализующих генетическую предрасположенность к болезни.

Роль инфекции в развитии саркоидоза может состоять в постоянной антигенной стимуляции,

приводящей к нарушению регуляции выработки цитокинов и последующему каскаду измененных иммунных реакций. В список потенциальных причин саркоидоза включены некоторые инфекционные агенты: вирусы (вирус простого герпеса, вирус Эпштейн — Барра, Коксаки В, цитомегаловирус, вирус гепатита В, С, кори, краснухи), микобактерии, микоплазмы, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes* и др. В недавно проведенных исследованиях с помощью полимеразной цепной реакции был выявлен геном вируса герпеса 8-го типа у 78% больных саркоидозом (в контроле — у 7%). По литературным данным, развитие саркоидоза может спровоцировать применение интерферона-альфа.

В 10–20% случаев саркоидоз диагностируется случайно, при проведении обзорной рентгенографии грудной клетки.

ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ

В основе патогенеза саркоидоза лежит накопление CD4+ Т-лимфоцитов вследствие иммунного ответа Th-1-типа. Саркоидная гранулема образуется в ответ на персистирующий антигенный стимул, который индуцирует локальный иммунный ответ, опосредованный Th1-клетками. Вследствие их хронической стимуляции макрофаги локально вырабатывают медиаторы воспаления, что приводит к скоплению Th1-клеток в месте развития воспаления и способствует развитию гранулемы.

Характерным патологическим признаком саркоидоза является дискретная, компактная, неказеифицированная эпителиоидноклеточная гранулема. Она состоит из высокодифференцированных мононуклеарных фагоцитов (эпителиоидных и гигантских клеток) и лимфоцитов. Гигантские клетки могут содержать цитоплазматические включения — астероидные тельца и тельца Шаумана. Центральная часть гранулемы состоит преимущественно из CD4+ лимфоцитов, тогда как CD8+ лимфоциты представлены в периферической зоне. Лимфатические узлы (особенно внутригрудные), легкие, печень, селезенка являются типичными

местами локализации саркоидных гранулем, которые имеют сходную природу в любом из этих органов.

Саркоидная гранулема может претерпевать фибротические изменения, которые обычно начинаются с периферии и продвигаются к центру, завершаясь полным фиброзом и/или гиалинозом. Прогрессирование фиброза происходит и в связи со способностью макрофагов гранулем стимулировать пролиферацию фибробластов за счет секреции тромбоцитарного фактора роста, фибронектина, инсулиноподобного фактора роста-1 и других цитокинов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина зависит от локализации и распространенности поражения, длительности и активности процесса. Заболевание может не иметь симптомов и выявляться при рентгенографии грудной клетки как прикорневая аденопатия и незначительная инфильтрация легочной паренхимы.

Традиционно саркоидоз относят к заболеваниям со скудной или слабовыраженной симптоматикой. В настоящее время отсутствие клинической симптоматики сохраняется менее чем у 20% больных, у остальных имеет место сочетание интоксикационных и респираторных проявлений. Экстраторакальные поражения отмечают у 10–15% больных саркоидозом. Острое и подострое начало заболевания характеризуется выраженными интоксикационными проявлениями (95%), артралгиями (50%), узловатой эритемой (более 35%).

Для саркоидоза характерны общие симптомы: лихорадка, похудание, анорексия, утомляемость, слабость, недомогание, иногда — ночная потливость.

Чаще других органов поражены при саркоидозе легкие (прикорневая аденопатия, альвеолит, интерстициальный пневмонит). Отмечается увеличение внутригрудных и периферических лимфоузлов. На шее обычно бывают поражены лимфатические узлы заднего треугольника.

Поражение кожи (узловатая эритема, бляшки, макулопапулезная сыпь, подкожные узелки и *lupus pernio*).

Поражение глаз (увеит, конъюнктивальные фолликулы, увеличение слезных желез, сухой кератоконъюнктивит, дакриоцистит и ретинальный васкулит). Хронический увеит может приводить к спайкам радужной оболочки, хрусталика и в результате — к глаукоме, катаракте и слепоте.

Увеличение селезенки обычно минимальное и бессимптомное, но иногда вызывает анемию, лейкопению и тромбоцитопению.

Клинические проявления поражения печени редки. Гранулемы обнаруживают при биопсии печени. Достаточно типичны отклонения в функ-

циональных пробах, но вовлечение печени редко приводит к портальной гипертензии, печеночной недостаточности или летальному исходу.

Поражение желудочно-кишечного тракта встречается редко. Наиболее часто поражается желудок, реже саркоидоз затрагивает пищевод, аппендикс, прямую кишку и поджелудочную железу. Саркоидоз желудочно-кишечного тракта клинически может напоминать болезнь Крона, туберкулез, грибковые поражения и новообразования поджелудочной железы.

При поражении почек отмечается паренхиматозное поражение или чаще вторичный нефролитиаз с нарушением метаболизма кальция. Саркоидоз почек может быть похож на опухоль.

Могут поражаться ЦНС, черепно-мозговые (паралич лицевого нерва) и периферические нервы. Характерны поражения гипоталамуса и гипофиза. Эти изменения могут появляться на ранних стадиях и хорошо поддаются лечению. Объемные образования, периферическая нейропатия и нервно-мышечные расстройства возникают позднее и указывают на хроническое течение. Исследование СМЖ важно для исключения туберкулеза и грибковых инфекций.

Поражение стенки левого желудочка сердца или проводящей системы может вести к нарушениям ритма и (или) сократимости. Они варьируют от доброкачественной аритмии или сердечных блокад разной степени до внезапной смерти. Обычно ЭКГ может оставаться нормальной, тогда как холтеровское мониторирование выявляет блокады, желудочковую экстрасистолию или тахикардию. Эхокардиография позволяет обнаружить диастолическую дисфункцию.

Поражения суставов могут быть острыми и проходящими либо хроническими и постоянными. Наиболее часто поражаются коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные суставы, а также мелкие суставы стоп и кистей.

Другими системами органов, которые поражаются при саркоидозе, являются мышечно-скелетная, эндокринная и (или) репродуктивная, а также экзокринные железы. Вследствие поражения гипофиза и гипоталамуса может развиваться несахарный диабет. Редко встречаются гипо- и гипертиреозидизм, гипотермия, угнетение функции коры надпочечников и вовлечение передней доли гипофиза. Бессимптомные гранулемы могут возникать в любом органе женской репродуктивной системы, а также молочных железах. Наиболее часто бывает поражена матка. Мужские половые органы поражаются редко.



ОСЛОЖНЕНИЯ

Главным проявлением болезни и причиной летальности является прогрессирующая дыхательная дисфункция в сочетании с тяжелым интерстициальным поражением легких; к наиболее частым экстрапульмональным осложнениям относятся поражения глаз (вплоть до слепоты).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основе клинических, рентгенологических и гистологических исследований. Анализы крови или биопсии недостаточны для диагностики саркоидоза.

ЛЕЧЕНИЕ

В ряде случаев проявления заболевания самопроизвольно стихают. Прогрессирующее вовлечение легких, поражение глаз и сердца служат несомненными показаниями для лечения. Глюкокортикоиды — основа в лечении саркоидоза. Обычно применяют преднизолон 1 мг/кг в день в течение 4–6 нед с последующим снижением дозы в течение 2–3 мес.

В качестве примера приводим наше клиническое наблюдение.

Больной С., 1981 г.р., история болезни № 5963 (а/к 3641). Поступил на лечение в отделение хронических заболеваний печени № 2 ЦНИИГ 17 июля 2007 г.

При поступлении предъявлял жалобы на периодически возникающую тяжесть в правом подреберье, слабость, утомляемость, непереносимость запаха сигарет, бензина, вечерами подъем температуры до 37–37,2 °С (рис. 1).

В анамнезе: острым вирусным гепатитом не болел. В 2003 г. появились болевые ощущения в поясничной области. Это заставило обратиться в поликлинику, где при обследовании выявлены АТ к HCV, диагностирован гепатит С. В 2004 г. методом ПЦР выявлена репликация вируса RNA HCV — $3,98 \cdot 10^5$ копий/мл. Принимал гепатопротекторы (фосфоглив, эссенциале, урсосан, гептрал). В январе — феврале, августе и октябре 2005 г. больной отмечает подъемы температуры до 38,7 °С, с ознобами и головными болями, причем в январе — феврале были поносы. Каждый раз повышение температуры держалось в течение трех недель. Снижение ее достигалось приемом 6 таблеток аспирина. В марте 2005 г. RNA HCV — $1,14 \cdot 10^6$ копий/мл. В биохимическом анализе крови отмечалась умеренная аминотрансферазemia и незначительная фосфатазemia. В ноябре 2005 г. проведена биопсия печени, по результатам которой диагностирован хронический неактивный гепатит.

В феврале, мае — июне и декабре 2006 г. вновь отмечал подъем температуры до 39,0 °С с головными болями, ознобами, ночными потами. В мае 2006 г. на фоне повышения температуры появились

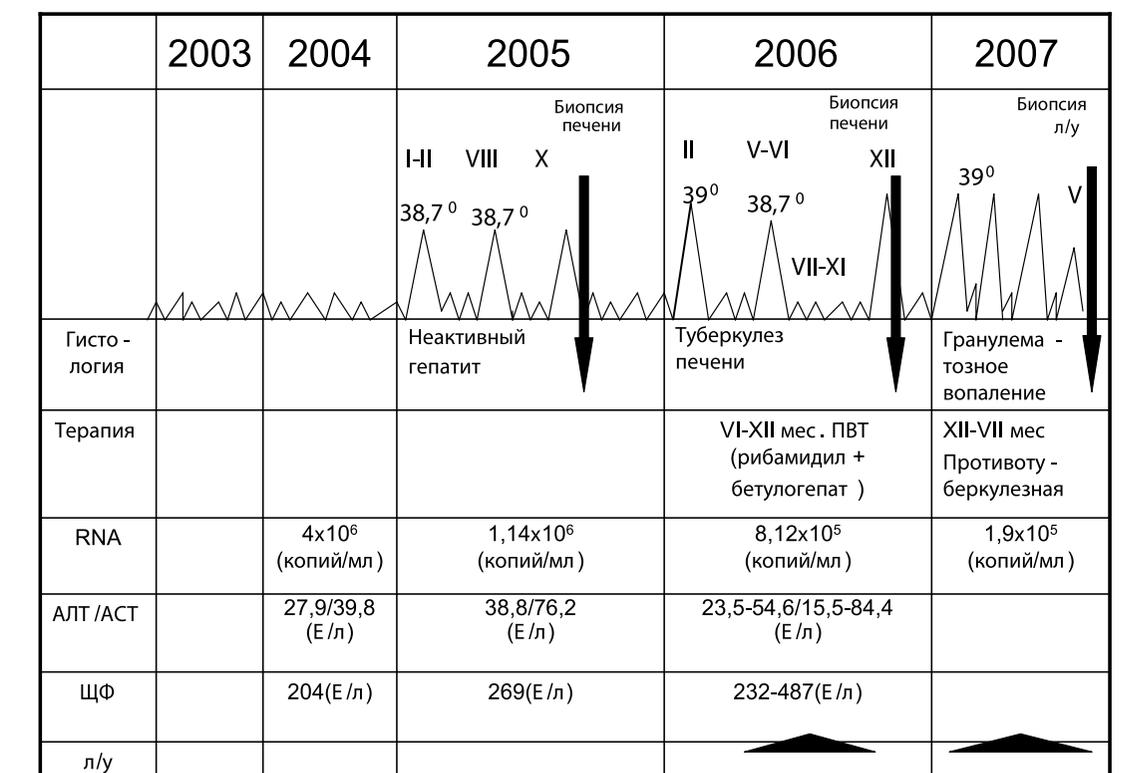


Рис. 1. Анамнез заболевания

увеличенные шейные и паховые лимфатические узлы. 16.05.06г. RNA HCV — $8,12 \cdot 10^5$ копий/мл. С июня по декабрь 2006г. проводится терапия рибамидилом + бетулогепат (БАД). 16.05.06 RNA HCV — $8,12 \cdot 10^5$ копий/мл. 04.12.06г. был госпитализирован в Калужскую областную больницу, где при УЗИ выявлена небольшая гепатомегалия и единичный увеличенный лимфатический узел в эпигастральной области, размером 34 x 22 мм. Проведенное КТ брюшной полости и забрюшинного пространства не подтвердило наличие лимфоузла. Больному повторно проведена биопсия печени, гистологическую картину расценили как милиарный гематогенный туберкулез печени. Реакция Манту — отрицательная.

Больного переводят в КТД, где с декабря 2006 по июль 2007г. проводится противотуберкулезная терапия (этамбутол, изониазид, амикоцин, полиоксидоний). RNA HCV 16.03.07– $1,9 \cdot 10^5$ копий/мл. На фоне лечения в январе, феврале и марте 2007г. отмечались периодически высокие подъемы температуры, появление множественных лимфатических узлов. В мае 2007г. проведена биопсия шейного лимфоузла, показавшая такой же гранулематозный процесс, как и в печени.

12.07.07г. консультирован в НИИ фтизиопульмонологии. Больному выдано заключение, что с учетом отсутствия положительного результата от противотуберкулезной терапии диагноз туберкулеза печени маловероятен. С подозрением на аутоиммунный гепатит направлен на дальнейшее обследование в ЦНИИГ.

Наследственность: у бабушки был саркоидоз легких.

При поступлении; состояние удовлетворительное. Пониженного питания (рост 180 см, вес 59 кг). ИМТ — 18,2. Кожные покровы обычной окраски. Пальпируются 6 заднешейных лимфоузлов справа и 2 слева, размером до 7–8 мм, подвижные, безболезненные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 17 в мин. Тоны сердца звучные, ритм правильный, систолический шум на верхушке. ЧСС 76 в мин. АД 120 и 70 мм рт. ст. Язык чистый. Живот не увеличен в размерах, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень выстоит из-под края реберной дуги на 1,5 см. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Асцита, отеков нет.

ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

УЗИ. Печень — увеличена в размерах (толщина правой доли — 157 мм, толщина левой доли — 53 мм), структура однородная, эхогенность ткани печени повышена. Сосудистый рисунок сохранен. Калибр воротной вены — 14 мм, селезеночной вены — 6 мм. В области ворот лимфатические узлы диаметром 12, 21 и 15 мм. Желчный пузырь размерами 67 x 23 мм, стенки пузыря не измене-

ны, эхогенность их средняя, структура однородная, в пределах контура эхосигналов не выявлено. Поджелудочная железа — размеры в норме (головка 20 мм, тело 10 мм, хвост 17 мм), контуры ровные, четкие, эхогенность ткани не изменена, структура однородная, Вирсунгов проток не расширен. Селезенка увеличена, 125 x 65 мм (площадь 70 кв. см). Звуковые свойства почек в норме. Заключение: диффузное поражение печени; спленомегалия; увеличение лимфатических узлов в области ворот печени.

УЗИ лимфоузлов — отмечается увеличение передних шейных лимфатических узлов, диаметр их от 7 до 11 мм. Лимфоузлы имеют овальную форму, структура их сохранена.

ЭГДС. При осмотре пищевода патологии не выявлено. Слизистая желудка местами в антральном отделе истончена, имеет пестрый вид. Складки воздухом расправляются. Перистальтика наблюдается. Привратник свободно проходим. Слизистая оболочка луковицы 12-п. к., светло-розовая, складки эластичные.

Заключение: хронический гастрит.

Ректоскопия — незначительный внутренний геморрой без признаков воспаления. Тонус анального сфинктера в норме. Тубус введен на 15 см, далее при введении тубуса выраженная болезненность. На осмотренном протяжении слизистая очагово гипертрофирована. На расстоянии 13 см и выше единичные участки лимфоидной гиперплазии. Сосудистый рисунок местами смазан, местами усилен. Язв, эрозий, полипов не выявлено. Заключение: незначительно выраженный внутренний геморрой; язв, эрозий, полипов не выявлено.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки от 12.07.07: на рентгенограмме органов грудной клетки свежие очаговые и инфильтративные изменения не выявляются. Легочный рисунок не изменен. Корни легких структурны. Синусы свободны. Диафрагма расположена обычно. Тень сердца и аорта — без особенностей.

Офтальмолог — офтальмологической патологии не выявлено.

ЭКГ: полувертикальное положение ЭОС, ритм синусовый, правильный, ЧСС 64 в мин.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Клинический анализ крови: гемоглобин — 11,5 г/л, эритроциты — $5,31 \cdot 10^6/\text{мм}^3$, гематокрит — 35,4%, лейкоциты — $5,8 \cdot 10^3/\text{мм}^3$, эозинофилы — 2%, п/я — 4%, с/я — 70%, лимфоциты — 20%, моноциты — 4%, тромбоциты — $229,0 \cdot 10^3/\text{мм}^3$, СОЭ — 10 мм/ч.



Глюкоза крови — 5,5 ммоль/л, протромбин — 100%.

Биохимический анализ крови: билирубин — 10,7 мкмоль/л, холестерин — 2,33 ммоль/л, АСТ — 52,3 Е/л, АЛТ — 90,5 Е/л, ЩФ — 111,9 Е/л, ГГТП — 27,7 Е/л, общий белок — 70,7 г/л, мочевины — 5 ммоль/л, СРБ — 8,3 мг/л.

Общий анализ мочи: уд. вес — 1015, белок — нет, сахар — нет, лейкоциты — 2–4 в п/зр.

Кальций мочи — 1,97 ммоль/сут (норма 2,5–6,2). Анализ кала — без особенностей.

Иммунологическое обследование: HBsAg — отр., anti-HCV — выявлены, IgM — 90 мг% (50–150), IgG — 1600 мг% (500–1500), IgA — 250 мг% (90–250).

АНА — 0,4 (норма < 1).

Морфологическое исследование проводилось в лаборатории патоморфологии ЦНИИГ.

При ретроспективном анализе гистологических препаратов ткани печени и лимфатического узла был выявлен гранулематозный процесс, более всего соответствующий саркоидозу. В портальных трактах и внутри долек определялось большое количество гранул различного размера, состоящих из эпителиоидных клеток с наличием гигантских многоядерных клеток типа Пирогова — Ланганса и окруженных тонкой сетью коллагеновых волокон с небольшим количеством лимфоцитов, гистиоцитов и эозинофилов (рис. 3 : см. цветную вклейку). Кроме того, в исследуемом материале выявлены признаки портального и лобулярного гепатита умеренной степени активности. Мы наблюдали слабо фиброзированные и умеренно инфильтрированные (в воспалительном инфильтрате — лимфоциты с примесью макрофагов и эозинофилов) портальные тракты и большое количество внутридольковых смешанноклеточных инфильтратов (рис. 2 : см. цветную вклейку). В биоптате лимфатического узла отмечалось значительное нарушение его архитектоники — ткань на большем протяжении была представлена конгломератами эпителиоидноклеточных гранул вышеописанного строения и единичными лимфоидными фолликулами со светлыми центрами размножения (рис. 4 : см. цветную вклейку).

3.08.07 г. консультация заместителя директора НИИ фтизиопульмонологии проф. С. Е. Борисова. У пациента с верифицированным хроническим гепатитом С, РНК-позитивным, генотипом 1в, умеренно активным с относительно стабильным течением на фоне периодов субфебрилитета различной длительности отмечено увеличение периферических и абдоминальных лимфоузлов. В биоптате шейного лимфоузла — неказеифицирующие эпителиоидноклеточные гранулемы, однотипные с обнаружен-

ными ранее при биопсии печени. Совокупность клинических и морфологических характеристик процесса позволяет поддержать предположение о саркоидозе. Особенностью процесса является отсутствие видимых изменений органов дыхания, что обусловлено исходным иммунопатологическим состоянием. Учитывая распространенный характер поражения лимфоузлов и наличие длительного интоксикационного синдрома, необходимо решение вопроса о системной ГКС-терапии. Рациональным представляется назначение метипреда 24 мг ч/д. Триампур 2 раза в неделю.

Лечение: стол 5, карсил, в/в капельно глюкоза и витамины, затем метипред 24 мг/сутки, фосфалюгель, триампур.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика биохимических показателей крови (нормализация аминотрансфераз), уменьшение и сокращение л/у шеи, прошли паховые, уменьшились размеры л/у ворот печени и калибр воротной вены.

17.07.08 г. больной представлен на клинический разбор, проводимый директором ЦНИИГ проф. Л. Б. Лазебником. По данным анамнеза, клинико-биохимической, инструментальной и морфологической диагностики, больной имеет два заболевания: саркоидоз печени, лимфоузлов и хронический гепатит С в фазе репликации. Ведущим заболеванием в настоящее время является саркоидоз, лечение которого проводится метипредом. В результате терапии отмечается улучшение биохимических показателей крови, уменьшение размеров лимфатических узлов. Судить об изменениях печени можно только после ее повторного морфологического исследования. Больной оставлен под наблюдение ЦНИИГ.

Заключительный клинический диагноз: саркоидоз печени и лимфатических узлов (шейных, ворот печени и паховых); хронический гепатит С-вирусной этиологии, умеренной активности, RNA HCV — позитивный, генотип 1в; хронический гастрит; катаральный проктит; незначительно выраженный внутренний геморрой; пролапс митрального клапана.

Особенностью вышеописанного случая является сочетание двух заболеваний — хронического гепатита С вирусной этиологии и саркоидоза. Учитывая то, что в ряде случаев саркоидоз может иметь бессимптомное начало и течение, не исключается, что манифестацию его у данного больного спровоцировал вирус гепатита С.

Возможность поражения саркоидозом различных органов человека требует напоминания о нем врачам всех специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Борисов, С. Е.* Саркоидоз органов дыхания (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук/С. Е. Борисов. — М., 1995.
2. *Илькович, М. М.* Саркоидоз органов дыхания/М. М. Илькович, Л. Н. Новикова, В. С. Лучкевич. — СПб., 1996.
3. *Приймак, А. А./А. А. Приймак, С. Е. Борисов, И. П. Соловьева и др.*//Туберкулез и экология. — 1997. — Т. 3, №1. — С. 3.
4. *Романов, В. В./В. В. Романов*//Проблемы туберкулеза. — 2001. — Т. 3, №45. — С. 9.
5. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. Методические рекомендации//Проблемы туберкулеза. — 1993. — №6. — С. 47.
6. *Федотова Т. Ф./Т. Ф. Федотова, Л. Ю. Ильченко, С. Г. Хомерики*//Гепатология. — 2005. — №4. — С. 38–46.
7. *Хоменко, А. Г.* Саркоидоз/А. Г. Хоменко, О. Швайгер. — М., 1982.
8. *Хоменко, А. Г./А. Г. Хоменко [и др.]*//Проблемы туберкулеза. — 1996. — №6. — С. 64.
9. *Хоменко, А. Г.* Саркоидоз как системный гранулематоз/А. Г. Хоменко [и др.]. — М., 1999.
10. *Шмелев, Е. И./Е. И. Шмелев*//Рус. мед. журн. — 2001. — № 140. — С. 919–922.
11. Клинические разборы/Сб. под ред. акад. РАМН проф. Н. А. Мухина. — М., 2004. — С. 5–22.
12. Access Research Group: Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (Access)//*J. Clin. Epidemiol.* — 1999. — Vol. 52, № 12. — P. 1173–1186.
13. ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases. — 1999. — Vol. 16. — P. 149–173.
14. Davies, H.R. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future treatment options/H.R. Davies, L. Richeldi//*Am. J. Respir. Med.* — 2002. — №3. — P. 211–224.
15. *Fazri, P.* Pharmacotherapeutic management of pulmonary sarcoidosis/P. Fazri//*Am. J. Respir. Med.* — 2003. — №4. — P. 311–320.
16. *Judson, M. A.* Clinical aspects of pulmonary sarcoidosis/M. A. Judson//*J. S. C. Med. Assoc.* — 2000. — Vol. 96, № 1. — P. 9–17.
17. Paramothayan N.S. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis/N.S. Paramothayan, P.W. Jones//*Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol. 2. — CD001114.
18. *Richeldi, L.* Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis/L. Richeldi, H.R. Davies, G. Ferrara et al.//*Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — Vol. 3. — CD002880.
19. *Rizzato, G.* Extrapulmonary presentation of sarcoidosis/G. Rizzato//*Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2001. — Vol. 7, № 5. — P. 295–297.