

Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, М. Ч. Корчинський, М. М. Корчинська ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С НА ТЛІ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України

ТРУДНОСТИ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНИХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНЕ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Ю. И. Фещенко, О. А. Голубовская, Н. Ч. Корчинский,
М. Н. Корчинская

Резюме

Туберкулез и вирусные гепатиты остаются социально значимыми болезнями не только в Украине, но и в мире. Уровень заболеваемости туберкулезом и вирусными гепатитами определяет их как эпидемию. В наше время проблема сочетанного течения вирусных гепатитов и туберкулеза стоит одинаково остро среди развитых стран мира и развивающихся стран. Однако существуют лишь единичные, и только в зарубежной литературе, сообщения о реактивации туберкулезной инфекции на фоне этиотропной терапии хронических вирусных гепатитов, в частности гепатита С. В то же время сообщений о реактивации туберкулезной инфекции на фоне интерферонотерапии хронических вирусных гепатитов в отечественной литературе практически нет. Данные последних исследований свидетельствуют, что маркеры вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом передачи встречаются среди 6,7 % больных туберкулезом. Известно, что чаще всего реактивация туберкулезной инфекции на фоне терапии интерфероном по поводу хронического вирусного гепатита С происходит на 3–8 месяце лечения. Механизм такой реактивации туберкулезной инфекции почти не исследован, соответственно не существует рекомендаций по ведению больных вирусным гепатитом С, получающих противовирусную терапию препаратами альфа-интерферона и рибавирина с активацией у них туберкулеза.

В статье освещены данные мировой литературы о случаях сочетанного течения туберкулеза и хронического гепатита С, а также возникновения туберкулезной инфекции на фоне этиотропной терапии хронического гепатита С. Также приведены данные собственного наблюдения случая заболевания туберкулезом легких пациента, получавшего терапию пегилированным интерфероном и рибавирином с поводу хронического гепатита С.

Ключевые слова: туберкулез, вирусный гепатит С, ПЭГ-интерферон, рибавирин.

Укр. пульмонолог. журнал. 2013, № 4, С. 44–47.

Фещенко Юрій Іванович
Директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України
Академік НАМН України, професор
10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,
Tel.: 380 44 275-04-02, fax: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DURING ANTI - HCV TREATMENT

Yu. I. Feshchenko, O. A. Golubovska, M. C. Korchynskiy,
M. M. Korchynska

Abstract

Tuberculosis and viral hepatitis are socially significant diseases not only in Ukraine but also in the world. The incidence of tuberculosis and viral hepatitis defines them as an epidemic. At present the problem of combined course of viral hepatitis and tuberculosis is equally acute in the developed countries and developing countries. However, there are only a few, and only in the foreign literature, reports of reactivation of tuberculosis infection during causal treatment of chronic viral hepatitis, particularly hepatitis C. However, there are no reports of reactivation of tuberculosis infection during interferon therapy of chronic viral hepatitis in Ukrainian and Russian literature. But recent studies revealed markers of viral hepatitis among 6.7 % of patients with tuberculosis. It is known that most TB infection reactivation during therapy with interferon according to chronic hepatitis C occurs within 3-8 months of treatment. The mechanism of this reactivation is hardly explored, respectively, there are no recommendations for management of patients with hepatitis C, receiving antiviral therapy with interferon alpha and ribavirin.

The article highlights data from world literature about the cases of concomitant tuberculosis and chronic hepatitis C, as well as the emergence of tuberculosis infection during treatment of chronic hepatitis C. The article also presents the case of pulmonary tuberculosis in patient, who received anti-HCV therapy with pegylated interferon and ribavirin.

Key words: tuberculosis, hepatitis C, PEG-interferon, ribavirin.

Ukr. Pulmonol. J. 2013; 4: 44–47.

Yurii I. Feshchenko
Director of National Institute of phthisiology and pulmonology named
after F. G. Yanovskii
National Academy of medical sciences of Ukraine
Academician of NAMS of Ukraine, professor
03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.
Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

Туберкульоз та вірусні гепатити залишаються соціально значущими хворобами не лише в Україні, а й у світі. Рівень захворюваності на туберкульоз та вірусні гепатити визначає їх як епідемію. В наш час проблема поєданого перебігу вірусних гепатитів та туберкульозу стоїть однаково

гостро серед розвинених країн світу та країн, що розвиваються [4]. Однак, існують лише поодинокі, і тільки у закордонній літературі, повідомлення про реактивацію туберкульозної інфекції на тлі етіотропної терапії хронічних вірусних гепатитів, зокрема гепатиту С [5, 6]. Водночас повідомлень про реактивацію туберкульозної інфекції на тлі інтерферонотерапії хронічних вірусних гепатитів у вітчизняній літературі не знаходимо. Про актуальність проблеми може

свідчити й значний відсоток маркерів хронічних гепатитів В та С у хворих на туберкульоз легень. Так за даними Л. А. Галицького [1], специфічні маркери ВГВ у сироватці крові хворих на туберкульоз зустрічаються у середньому в 10-25 раз частіше, ніж у населення в цілому. Про широку розповсюдженість маркерів вірусних гепатитів з гемоконтактним механізмом передачі свідчить дослідження Дадашевої Е.К. (2006) [2], за яким частота визначення HBsAg, анти-HBc та анти-ВГС у хворих на туберкульоз легень становила 10,6 %, 11,5 %, 13,3 % відповідно, що статистично достовірно перевищувало аналогічні показники у здорових осіб. Дані останніх досліджень виявляють маркери ВГВ та ВГС серед 6,7 % хворих на туберкульоз. У структурі поширеності перше місце займають ВГС (51,2 %) та ВГВ+ВГС (46,4 %), у той час як частка ВГВ складає лише 2,4 % [3].

Стандарт медичної допомоги хворим із хронічним гепатитом С (ХГС) представлений застосуванням ПЕГ-інтерферону- α (Пег-ІФН) та рибавірину. Ці препарати володіють противірусними, імуномодулюючими, антипроліферативними властивостями та водночас можуть викликати серйозні побічні ефекти. Найсерйознішими з них безумно є лейкопенія / нейтропенія та зміни в мережі цитокінів [7]. Спричинений противірусною терапією клітинний імунодефіцит часто може сприяти розвитку багатьох інфекцій, зокрема реактивації туберкульозу [8].

З даних літератури відомо, що найчастіше реактивація туберкульозної інфекції на тлі терапії інтерфероном відбувається протягом 3–8 місяця (12–32 тиждень) [10]. Але механізм такої реактивації туберкульозної інфекції майже не досліджений, відповідно не існує рекомендацій щодо ведення хворих на ХГС, які отримують противірусну терапію препаратами альфа інтерферону й рибавірину з активацією в них туберкульозу. Існуючі рекомендації щодо обстеження хворих на ХГС перед початком стандартного противірусного лікування, на наш погляд, не враховують захворюваність на туберкульоз та його поширеність в Україні, що значно більші, ніж у країнах Європейського Союзу або Північної Америки. Тому вважаємо доцільним представити вашій увазі клінічний випадок розвитку активного туберкульозу легень у хворого на хронічний гепатит С на тлі противірусної терапії.

Хворий Т., 33 роки, раніше на туберкульоз не хворів, алкоголем не зловживав, маркери ВІЛ-інфекції, аутоімунних гепатитів та інших вірусних гепатитів, окрім хронічного гепатиту С не визначались. Випадків захворювання на туберкульоз у сім'ї, на роботі та серед знайомих не було. Стаж тютюнопаління більше 20 пачко-років. Клінічний діагноз: ХГС (1 b генотип),

F₄, A₃, (METAVIR, за комплексною оцінкою ФІБРОТЕСТА та динаміки показників УЗД з 3D+PD візуалізацією печінки). Цироз печінки, стадія А за Чайлд-Пью. Портальна гіпертензія. Супутня патологія — хронічний панкреатит у фазі ремісії, хронічний гастродуоденіт у фазі ремісії, хронічний некалькульозний холецистит, фаза ремісії.

Перед початком лікування ХГС було виконано оглядову рентгенографію органів грудної порожнини у прямій проекції — патології не визначалось. До початку лікування — Hb 132 г/л, еритроцити $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $5,4 \times 10^9$ /л; тромбоцити 138×10^9 /л, нейтрофіли 2,8

$\times 10^9$ /л. Загальний білірубін крові 21,5 мкмоль/л, прямий — 4,2 мкмоль/л, загальний білок — 76,3 г/л, альбумін — 36, 4 г/л, протромбіновий індекс — 78 %, аланін-амінотрансфераза (АЛАТ) — 176 ОД/л, аспартат-амінотрансфераза (АсАТ) — 184 ОД/л, лужна фосфатаза (ЛФ) — 128 ОД/л, гаммаглутамілтранспептидаза (γ ГТП) — 124 ОД/л. Рівень вірусемії — $5,9 \times 10^6$ МО/мл. Противірусна терапія з приводу ХГС була розпочата у квітні 2013 року із використанням ПЕГ-ІФН α -2а (180 мкг/тиждень підшкірно) та рибавіріна (15 мг/кг маси тіла — 1200 мг/добу). Вже на 4 тижні лікування отримано позитивну відповідь на противірусну терапію із суттєвим зниженням (на 2 Log) рівня вірусемії, активності (АЛАТ), АсАТ, γ ГТП. В той же час ознак погіршення білково-синтетичної функції печінки, появи асцити не було, що дозволяло продовжити противірусну терапію у тому ж об'ємі.

Однак на 12-му тижні лікування у хворого підвищилась температура тіла до фібрильних цифр (38–39, 0° С), з'явився продуктивний кашель з виділенням спочатку слизово-гнійної мокротини, а через деякий час з домішками крові, з'явився біль у грудній клітці зліва, задишка. Було виконано мультисканову спіральну комп'ютерну томографію органів грудної порожнини (МСКТ ОГП), на якій виявлено ділянку інфільтрації зліва в S1–S2 розмірами 37×38 мм, з порожниною розпаду 18×19 мм з чітким нерівним внутрішнім контуром та товщиною капсули від 5 мм до 11 мм, права легень прозора, бронхи проходні, внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені, випоту у плевральних порожнинах та у перикарді не визначалось (рис. 1).

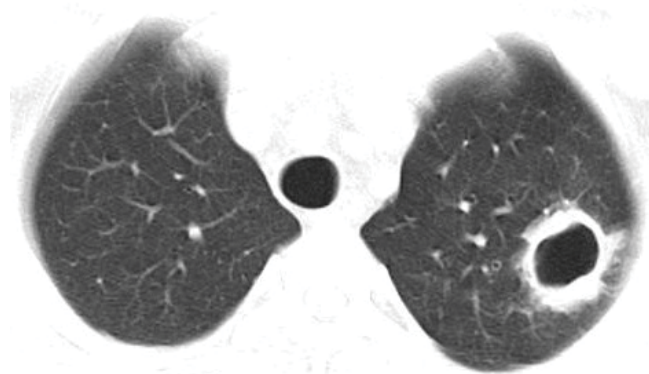


Рис. 1. МСКТ ОГП перед початком протитуберкульозної терапії. Інфільтрат з порожниною розпаду у верхній долі лівої легені.

Такі зміни були розцінені як абсцес верхньої частки лівої легені, у зв'язку з чим хворий знаходився на стаціонарному лікуванні за місцем проживання.

Пацієнт обстежений на наявність у мокроті кислотостійких паличок (КСП) — у 2 зразках методом бактеріоскопії не визначені на 300 п/з. В загальному аналізі крові визначались не критичних рівнів лейкопенія (на фоні лікування інтерфероном та рибавірином), нейтропенія, нормохромна анемія легкого ступеню, збільшена ШОЕ. Протягом 2 тижнів хворий отримав лікування цефтріаксоном 1,0 г 2 р/добу, кларитроміцином 500 мг 2 р/добу у результаті чого стан лише незначно покращився. Однак турбував кашель, періодично — кровохаркання, субфібрильна температура.

Через 2 тижні хворий з метою дообстеження та встановлення діагнозу госпіталізований до Національного інституту фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України. При огляді: виражений астеничний синдром, шкірні покриви бліді, лімфатичні вузли не збільшені, аскультативно — поодинокі вологі хрипи над верхньою часткою лівої легені, перкуторно — легеневий звук. Виконано контрольну МСКТ ОГП на якій визначалась слабо-позитивна динаміка процесу у вигляді потоншення стінок порожнини у верхній долі лівої легені. При фібробронхоскопічному обстеженні встановлено джерело кровохаркання — верхньодольовий бронх лівої легені, однак ні в промивних водах бронхів, ні у 2 зразках мокротиння та промивних водах бронхів методом бактеріоскопії КСП не визначались. На протязі до обстеження хворий протягом 2 тижнів отримував гемостатичну, антибактеріальну (цефепім 1,0 г 2 р/добу), дезінтоксикаційну терапію та продовжував протівірусне лікування. За 2 тижні такого лікування спостерігались: нормалізація температури, припинення кровохаркання, зменшення кашлю. Хворий був виписаний зі стаціонару під нагляд дільничного лікаря за місцем проживання з рекомендаціями через 2 тижні приїхати для контрольного обстеження. Вже через 2 тижні після виписки хворий відмітив появу субфібрильної температури, відновлення кровохаркання. При контрольному обстеженні у загальному аналізі крові відмічалось підвищення ШОЕ, помірні нейтропенія та лейкопенія. На підставі неефективності неспецифічної антибактеріальної терапії, локалізації патологічного процесу у S1–S2 лівої легені, наявності імуносупресії на фоні протівірусного лікування було запідозрено інфільтративний туберкульоз верхньої долі лівої легені, діагноз якого було підтверджено методом виявлення DNA *M. tuberculosis* у харкотинні та промивних водах бронхів за допомогою ПЛР при знову негативних бактеріоскопічних та бактеріологічних дослідженнях. Розпочато лікування за I категорією в режимі в/м стрептоміцин 1,0 г, ізоніазид 0,3 г, рифампіцин 0,45 г, етамбутол 1,2 г. Піразинамід не призначався, враховуючи супутнє тяжке ураження печінки із загрозою декомпенсації цирозу. З метою припинення кровохаркання та пришвидшення загоєння порожнини деструкції у верхній долі лівої легені у верхньодольовий лівий бронх встановлено бронхоблокатор. Лікування пегільованим інтерфероном та рибавирином було відмінено, не дивлячись на подальше зменшення не тільки активності АлАТ, АсАТ, γ ГТП, а й вмісту RNA HCV у плазмі крові до $1,8 \times 10^3$ МО/мл на 18-му тижні ПВТ. На фоні протитуберкульозної терапії через 1 місяць зникли симптоми інтоксикації, припинено кровохаркання. На 2 місяці лікування визначено позитивну рентгенологічну динаміку у вигляді загоєння порожнини розпаду та розсмоктування фокусу інфільтрації у верхній долі лівої легені (рис. 2).

Зі сторони показників загального аналізу крові визначались нормалізація ШОЕ та лейкоцитарної формули. У той же час Hb 122 г/л, еритроцити $4,1 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити 84×10^9 /л. Загальний білірубін крові — 23,2 мкмоль/л, прямий — 5,1 мкмоль/л, загальний білок 74,2 г/л, альбумін — 34,5 г/л, протромбіновий індекс — 84%, АлАТ — 78 ОД/л, АсАТ — 62 ОД/л, ЛФ — 134 ОД/л, гамма

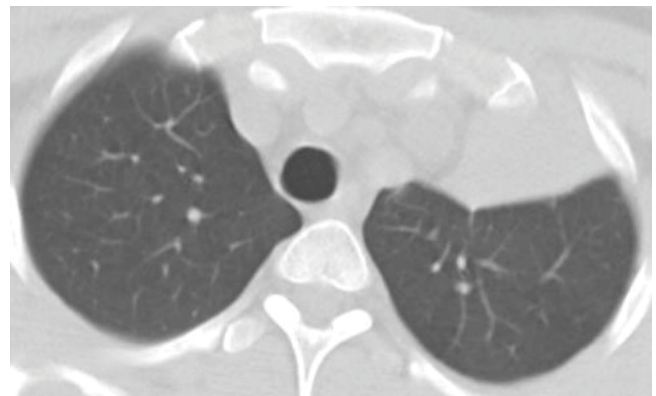


Рис. 2. МСКТ ОГП через 2 місяці лікування. Стан після бронхоблокації верхньодольового бронху лівої легені (ателектаз верхньої долі, інфільтрат з порожниною розпаду не виявляються).

ГТП — 82 ОД/л. Рівень вірусемії через місяць після відміни протівірусної терапії зріс не значно — $4,2 \times 10^4$ МО/мл. Протягом всього наступного періоду спостереження хворий був стійко безбацильний (КСП та МБТ не визначались жодним методом).

Незважаючи на невелику кількість відомих у літературі випадків супутнього інфікування та реактивації туберкульозної інфекції на тлі терапії пегільованим інтерфероном у поєднанні з рибавирином, ризик коінфекції у хворих на хронічні вірусні гепатити вважається досить високим. Процес взаємодії між ІФН- α/β -системою та мікобактерією туберкульозу наразі не відомий, проте, Пег-ІФН самостійно і в комбінації з рибавирином, вважається потенційно імуносупресивним [9, 10]. Імунодефіцит, викликаний Пег-ІФН і рибавирином, може призвести до виникнення та більш тяжкого прогресування лейкопенії та лімфопенії, ніж очікувалося під час проти-ВГС лікування, до того ж може знизитись кількість CD4+ клітин та їх функціональну активність [11]. Отже, прогностично несприятливим щодо можливості реактивації туберкульозного процесу або інфікування із розвитком захворювання потрібно вважати не лише нейтропенію на тлі терапії інтерфероном та рибавирином, а й лімфопенію.

Враховуючи все це, а також епідеміологічну ситуацію в Україні, перед початком протівірусної терапії ХГС необхідно проводити, окрім стандартної рентгенографії органів грудної порожнини, для хворих з перенесеним в анамнезі туберкульозом легень або контактних по туберкульозу, а також особам із зменшеним індексом маси тіла, які зловживають тютюнопалінням — мультиспіральну комп'ютерну томографію органів грудної порожнини. Можливо, також в Україні доцільним є проведення таким пацієнтам туберкулінодіагностики, визначення показників Т та В клітинного імунітету (CD4+ клітини, рівень протитуберкульозних антитіл) до лікування та в динаміці. Важливо пам'ятати, що симптоми туберкульозу (інтоксикаційний, астеничний) можуть бути помилково розцінені як хворим, так і лікарем як звичайний побічний ефект протівірусної терапії. Це вимагає настороженості щодо ймовірності виникнення туберкульозу у хворого та ретельного спостереження за пацієнтом у продовж всього періоду лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вирусный гепатит в фтизиатрической практике. Л. А. Галицкий, Б. В. Зарецкий, А. И. Лебединец. [Электронный ресурс] Режим доступа : <http://medi.ru/doc/9590408.htm>.
2. Дадашева, А. Э. Распространение вирусов гепатитов В и С среди больных туберкулезом легких и онкологическими заболеваниями [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.30 / Дадашева Айбениз Эльмар ; Дальневосточный государственный медицинский университет — Москва, 2006. — 148 с.
3. Соловьев, Д. В. Эпидемиологические особенности вирусных гепатитов В и С у больных туберкулезом легких и тактика их профилактики [Текст] : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Соловьев Дмитрий Владимирович ; Федеральное государственное бюджетное учреждение ФГПУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. — Москва, 2012. — 20 с.
4. Aires, R. S. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil [Text] / R. S. Aires, M. A. Matos, C. L. Lopes et al. // J. Clin. Virol. — 2012. — Vol. 54(4). — P. 327–331.
5. Babudieri, S. Tuberculosis screening before anti-hepatitis C virus therapy in prisons [Text] / S. Babudieri, A. Soddu, M. Murino et al. // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — Vol. 4. — P. 48–54.
6. Sabbatani, S. Reactivation of severe acute pulmonary tuberculosis during treatment with pegylatedinterferon-alpha and ribavirin for chronic HCV Hepatitis [Text] / S. Sabbatani, R. Manfred, G. Marinacci et al. // Scand. J. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 38. — P. 205–208.
7. Vescio, M. F. Correlates of HCV seropositivity in prison inmates : a meta-analysis [Text] / M. F. Vescio, B. Longo, S. Babudieri et al. // J. Epidemiol. Community Health. — 2008. — Vol. 62. — P. 10–13.
8. Belkahl, N. Reactivation of tuberculosis during dual therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C [Text] / N. Belkahl, H. Kchir, N. Maamouri et al. // Rev. Med. Interne. — 2010. — Vol. 31. — P. 89–96.
9. National Institutes of Health. Consensus statement on management of hepatitis C. NIH Consens State Sci Statements. (cited 2012 Jan.) [Электронный ресурс] Режим доступа : <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>
10. Puoti, M. Use of pegylated interferons is associated with an increased incidence of infections during combination treatment of chronic hepatitis C : a side effect of pegylation? [Text] / M. Puoti, S. Babudieri, G. Rezza et al. // Antivir. Ther. — 2004. — Vol. 9. — P. 627–630.
11. Fried, M. W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. 2002 [Электронный ресурс] Режим доступа : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Retrieve&list_uids=12407599&dopt=Abstract

REFERENCES

1. Galitskiy LA, Zaretskiy BV, Lebedinets AI. *Virusnyy gepatit v ftiziatricheskoy praktike* (Viral hepatitis in TB practice). Available at: <http://medi.ru/doc/9590408.htm>
2. Dadasheva AE. *Rasprostraneniye virusov gepatitov B i C sredi bolnykh tuberkulezom legkikh i onkologicheskimi zabolevaniyami. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk* (Dissemination of hepatitis viruses B and C among patients with pulmonary tuberculosis and cancer). Moskow. 2006;148 p.
3. Solovyev DV. *Epidemiologicheskiye osobennosti virusnykh gepatitov B i C u bolnykh tuberkulezom legkikh i taktika ikh profilaktiki. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk* (Epidemiological features of viral hepatitis B and C in patients with pulmonary tuberculosis and tactics to prevent them). Moskow. 2012;20 p.
4. Aires RS, Matos MA, Lopes CL, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil. *J. Clin. Virol.* 2012;54(4):327–331.
5. Babudieri S, Soddu A, Murino M, et al. Tuberculosis screening before anti-hepatitis C virus therapy in prisons. *Emerg. Infect. Dis.* 2012;4:48–54.
6. Sabbatani S, Manfred R, Marinacci G, et al. Reactivation of severe acute pulmonary tuberculosis during treatment with pegylatedinterferon-alpha and ribavirin for chronic HCV Hepatitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2005;38:205–208.
7. Vescio MF, Longo B, Babudieri S, et al. Correlates of HCV seropositivity in prison inmates : a meta-analysis. *J. Epidemiol. Community Health.* 2008;62:10–13.
8. Belkahl N, Kchir H, Maamouri N, et al. Reactivation of tuberculosis during dual therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Rev. Med. Interne.* 2010;31:89–96.
9. National Institutes of Health. Consensus statement on management of hepatitis C. NIH Consens State Sci Statements. (cited 2012 Jan.) Available at: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116.html>
10. Puoti M, Babudieri S, Rezza G, et al. Use of pegylated interferons is associated with an increased incidence of infections during combination treatment of chronic hepatitis C : a side effect of pegylation? *Antivir. Ther.* 2004;9:627–630.
11. Fried, M. W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. 2002. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Retrieve&list_uids=12407599&dopt=Abstract