

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

А.С. Полякова, Т.Р. Багдасарян, В.В. Романов, А.Э. Эргешов

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

THE CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENT WITH MULTIDRUG RESISTANT *M. TUBERCULOSIS* AND DIFFUSE TOXIC GOITER

A.S. Polyakova, T.R. Bagdasaryan, V.V. Romanov, A.E. Ergeshov

Представлен случай успешного лечения больной туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий и токсическим диффузным зобом. Разобраны трудности диагностики и формирования учитывающей микробиологические и клинические факторы схемы лечения, включая оперативное вмешательство на завершающем этапе.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, лечение туберкулеза, диффузный токсический зоб

*Presented the case of successful treatment of tuberculosis patient with multidrug resistant *M. tuberculosis* and diffuse toxic goiter. The difficulties of diagnostic and management are analysed until surgery as the ending stage of treatment.*

Keywords: tuberculosis, multidrug resistance, treatment of tuberculosis, diffuse toxic goiter

На сегодняшний день туберкулез является мировой проблемой. По наиболее вероятным оценкам, в 2017 году туберкулезом, вызванным микобактериями (МБТ), устойчивым к наиболее эффективному препарату первой линии – рифампицину, в разных странах мира заболело 558 000 человек (диапазон значений: 483 000–639 000 человек), причем в 82% случаев речь шла о туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [1]. Лечение таких пациентов является проблемой, решить которую до конца не удастся. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время успешно лечатся только 54% больных туберкулезом с МЛУ МБТ и 33% – с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ [1]. Недостаточно высокая эффективность лечения этих больных связана с несвоевременным выявлением туберкулеза, устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам, снижением реактивности организма, наличием сопутствующих заболеваний и развитием нежелательных явлений противотуберкулезной химиотерапии.

Существуют так называемые «группы риска» нежелательных явлений. Высокий риск развития нежелательных явлений

имеют больные сопутствующими заболеваниями, иммунокомпрометированные лица, больные с распространенными, деструктивными остро прогрессирующими туберкулезными процессами, пациенты пожилого, старческого, детского и подросткового возрастов, беременные, страдающие наркоманией и алкоголизмом, работники медицинских учреждений и имеющие отягощенный аллергоанамнез.

Некоторые сопутствующие заболевания, например, сахарный диабет и заболевания щитовидной железы, не только способствуют развитию нежелательных явлений, но и осложняют течение туберкулеза и сопутствующей патологии [2].

С учетом важной роли тиреоидных гормонов в регуляции многих метаболических процессов сдвиги тиреоидного статуса существенным образом отражаются на функциональном состоянии всех органов и систем, течении и прогнозе различных заболеваний, что относится и к туберкулезу органов дыхания [3, 4, 5].

Мы приводим клинический случай лечения больной туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ и диффузным токсическим зобом.



Рис. 1. КТ органов грудной клетки больной А. при поступлении в клинику (от 18.07.2018 г.). Пояснения – в тексте

Пациентка А., 31 год, впервые обратилась в клинику в августе 2018 года.

Анамнез. Пациентка работает художником по песку, не имеет вредных привычек. Аллергологический анамнез не отягощен, ВИЧ-статус отрицательный. В детском возрасте был диагностирован хронический аутоиммунный тиреозит. В течение нескольких лет проводилась терапия левотироксина, который был отменен 14 лет назад. Ранее туберкулезом не болела, контакт с больным туберкулезом отрицает. Последнее флюорографическое обследование проводилась перед планированием беременности в 2014 году. Роды прошли без осложнений.

После родов у больной появились жалобы на эпизоды затрудненного дыхания, сухие свистящие хрипы в грудной клетке. Пациентка была консультирована пульмонологом, назначена ингаляционная терапия беродуалом до 6 доз в день. При рентгенологическом обследовании были выявлены очаги в левом легком: кальцинированный в верхней доле и меньшей плотности – в С₆. Пациентка была дообследована в противотуберкулезном диспансере, диагноз туберкулеза исключен.

Весной 2018 года эпизоды затрудненного дыхания участились. В июле 2018 года выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), у больной выявлен инфильтрат и очаг Гона в верхней доле левого легкого, сохранялись кальцинированные очаги в С₆. В анализах мокроты кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ) не выявлены, ДНК МБТ не обнаружена. На основании выявленных изменений был заподозрен инфильтративный туберкулез. 28.08.2018 г. пациентка была госпитализирована в ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» для уточнения диагноза.

При поступлении больная жаловалась на приступообразный кашель с выделением слизистой мокроты, затрудненное (преимущественно в утренние часы) дыхание, слабость, периодическую заложенность носа.

На КТ ОГК от 18.07.2018 г. сохранялись очаги и инфильтративно-гиповентиляционные изменения в С₁₋₂ левого легкого. Визуализированы деформированные бронхи. В участках

уплотнения легочной ткани в С₁₋₂, С₃, С₆ левого легкого – мелкие кальцинаты, центрилобулярные очаги. Междольковый интерстиций уплотнен, междолевая плевра инфильтрирована. Жидкости в плевральных полостях и перикарде нет (рис. 1).

С учетом данных КТ ОГК, отрицательных анализов на МБТ, наличия контакта с песком, клинической картины в дифференциально-диагностический ряд были включены: экзогенный аллергический альвеолит, инфильтративный туберкулез, микобактериоз легких.

При поступлении в клиническом анализе крови: гемоглобин 127 г/л, эритроциты $4,97 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $227 \times 10^9/л$, лейкоциты $5,3 \times 10^9/л$, палочкоядерных нейтрофилов 1%, сегментоядерных – 58%, эозинофилов – 1%, лимфоцитов – 32%, СОЭ (по Вестергрену) – 19 мм/час. При биохимическом исследовании крови выявлено повышение АЛТ до 32,2 Ед/л, остальные показатели в пределах нормы.

На ЭКГ синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 72 в мин., признаки гипертрофии правого предсердия. Показатели спирометрии в норме (ЖЕЛ – 92,1% от должной величины, ОФВ₁ – 83,1%, индекс Тиффно – 94,6%). Газы крови, показатели кислотно-щелочного состояния – в норме.

В анализе мокроты на неспецифическую микрофлору была выявлена *Neisseria subflava* $14 \times 10^9/мл$, чувствительная к цефтриаксону, цефоперазону, карбопенему, моксифлоксацину.

В анализах мокроты трехкратно КУМ и ДНК МБТ не были обнаружены, результаты пробы Манту с 2ТЕ и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным сомнительные (гиперемия 7 мм).

При цитологическом исследовании мокроты КУМ не найдены, в препаратах на фоне слизи отмечены альвеолярные макрофаги разной степени сохранности, разрозненные нейтрофилы с признаками деструкции, единичные лимфоциты в полях зрения, клетки цилиндрического, мерцательного и плоского эпителия, неспецифическая микробная флора.

На КТ ОГК от 14.09.2018 г., по сравнению с КТ ОГК от 18.07.2018 г., в верхушке левого легкого появился участок инфильтрации размерами 7,8 × 8 мм (рис. 2).

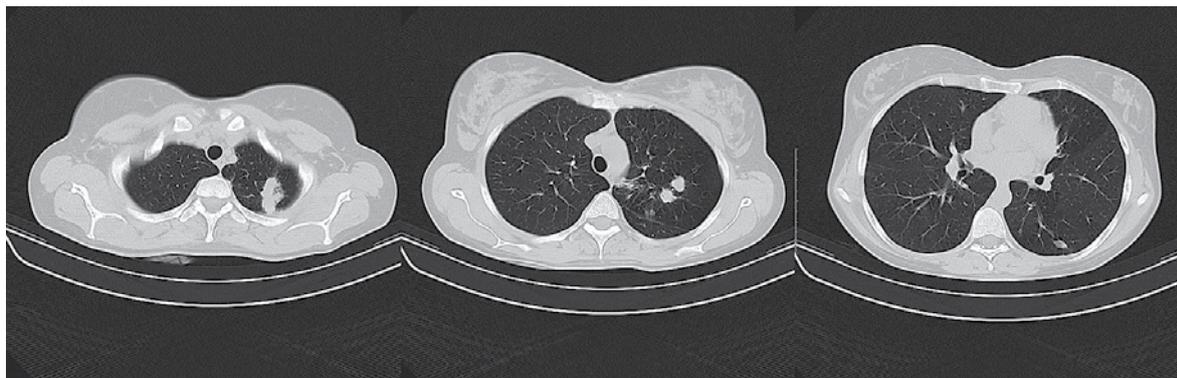


Рис. 2. КТ органов грудной клетки больной А. от 14.09.2018 г. Пояснения – в тексте

06.09.2019 г. пациентке проведена бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). Осмотр трахеи и бронхов выявил субтотальный рубцовый стеноз верхнедолевого бронха слева. При молекулярно-генетическом исследовании жидкости БАЛ была обнаружена ДНК МБТ, с помощью тест-системы «Амплитуб-МЛУ-РВ» (НПК СИНТОЛ, Россия) установлена лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину. Одновременно был получен положительный посев мокроты на МБТ.

На основании данных обследования был установлен диагноз: **Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого, МБТ (-), МЛУ МБТ (ЛУ к изониазиду и рифампицину).**

Пациентка была переведена в отделение фтизиатрии, где в соответствии с данными о лекарственной устойчивости МБТ начата противотуберкулезная химиотерапия по IV режиму: амикацин – 0,75, циклосерин – 0,5, левофлоксацин – 0,75, пиразинамид – 1,5 (указаны суточные дозы). Лечение проводили на фоне витаминотерапии (витамины В₁, В₆), нейрометаболической терапии (глицин, глутаминовая кислота), гепатопротекторов (силимарин, метионин) и ингаляционной терапии ипратропия бромидом (2 раза в сутки).

В ноябре 2018 года, через 2 месяца после начала противотуберкулезной химиотерапии, было зафиксировано повышение АЛТ до 664 Ед/л, АСТ до 640 Ед/л, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) до 103 Ед/л. Противотуберкулезные препараты были отменены, начата гепатопротекторная и дезинтоксикационная терапия. После месяца симптоматической терапии отмечено снижение АЛТ до 151,4 Ед/л, АСТ до 119,8 Ед/л, ГГТ до 72,8 Ед/л. Была возобновлена противотуберкулезная химиотерапия: амикацин – 0,75, циклосерин – 0,5, левофлоксацин – 0,75; пиразинамид был исключен из схемы лечения в связи с выраженной гепатотоксичностью.

В процессе лечения возникли жалобы на боли по ходу сухожилий рук и ног. В связи с развитием тендинита проведена коррекция терапии – левофлоксацин был заменен на спарфлоксацин (0,2 в сутки).

В октябре 2018 года у больной появились жалобы на перепады настроения, раздражительность, периодические приступы тахикардии, которые возникали при эмоциональной нагрузке, частые головные боли. Была консультирована неврологом, рекомендовано дополнительное обследование.

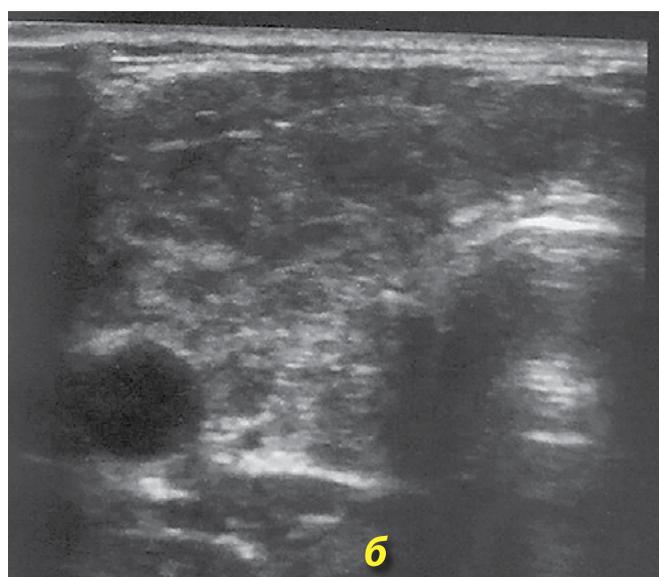
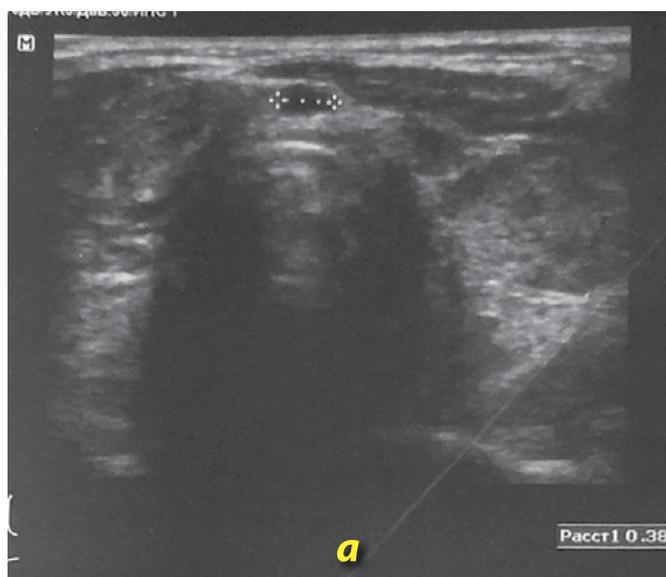


Рис. 3 (а, б). УЗИ щитовидной железы больной А. (от 13.11.2018 г.). Пояснения – в тексте



Рис. 4. КТ органов грудной клетки больной А. от 20.12.2018 г. Пояснения – в тексте

С учетом отягощенного эндокринологического анамнеза, психоэмоционального напряжения, приступов тахикардии в ноябре 2018 года проведено УЗИ щитовидной железы. При УЗИ визуализированы гипоехогенные очаги в обеих долях и гипоехогенное образование в перешейке (рис. 3).

При лабораторном исследовании выявлено повышение тироксина свободного (Т4) до 22,4 пмоль/л, трийодтиронина свободного (Т3) до 8,1 пмоль/л, содержание тиреотропного гормона (ТТГ) – менее 0,0025 мЕд/л, уровень антител к тиреоидной пероксидазе – более 1000 Ед/мл. Была консультирована эндокринологом, установлен диагноз: Диффузный токсический зоб I ст., манифестное течение, декомпенсация. Назначена терапия тирозолом по 20 мг в день, но в связи с появлением постоянной тахикардии до 100 в мин по рекомендации эндокринолога доза тирозола была вскоре снижена до 15 мг в день.

После коррекции противотуберкулезной химиотерапии и начала лечения сопутствующей патологии переносимость противотуберкулезной химиотерапии была удовлетворительной.

Через три месяца после начала противотуберкулезной химиотерапии и через один месяц от момента возобновления противотуберкулезной химиотерапии на КТ ОГК отмечено частичное рассасывание интерстициальной инфильтрации в верхней доле левого легкого (рис. 4).

В анализах мокроты от октября 2018 года рост МБТ не выявлен, от ноября 2018 года – КУМ, ДНК МБТ не обнаружены, рост

МБТ не выявлен. При исследовании мокроты рост неспецифической микрофлоры не обнаружен. В клиническом анализе крови: гемоглобин 129 г/л, эритроциты $4,9 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 236×10^9 /л, лейкоциты $5,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерных нейтрофилов – 1%, сегментоядерных – 58%, эозинофилов – 2%, лимфоцитов – 28%, СОЭ – 9 мм/час. В биохимическом анализе крови АЛТ – 52,5 Ед/л, билирубин общий – 16,4 Ед/л, АСТ – 59,9 Ед/л, креатинин – 75 мкмоль/л, мочевина – 4,3 ммоль/л.

На ЭКГ синусовый ритм, ЧСС 72 в мин., признаки гипертрофии правого предсердия. По данным спирометрии, отмечено увеличение ЖЕЛ до 99,7%, ОФV₁ до 88,5%, индекса Тиффно – до 92,9% должных значений.

После 7 месяцев лечения на КТ ОГК от 04.03.2019 г. отмечена разнонаправленная динамика: увеличение участка инфильтрации в С₆ левого легкого до 1,6 × 2,2 см (ранее – 0,8 × 1,5 см); в верхних отделах С₁₋₂ левого легкого размеры фокуса уменьшились с 3,1 × 2,4 × 1,9 до 2,8 × 1,3 × 1,3 см. В нижележащих отделах С₁₋₂ левого легкого уменьшились размеры очагов (часть из них рассосалась) и фокусов размерами до 1,4 × 1,1 × 0,7 см (ранее 1,5 × 1,4 × 1,2 см), 1,1 × 0,7 × 1,0 см (ранее 1,6 × 1,3 × 1,4 см), 2,0 × 0,5 × 0,5 см (ранее 2,3 × 1,1 × 1,1 см). Отмечались уплотнения и некоторое уменьшение размеров разнокалиберных очагов средней плотности в С₄₋₅, С₆, С₁₀ левого легкого. В С₈ левого легкого сохранялся мелкий кальцинат. В С₁₀ правого легкого рассосался определявшийся ранее одиночный очаг (рис. 5).



Рис. 5. КТ органов грудной клетки больной А. от 04.03.2019 г. Пояснения – в тексте

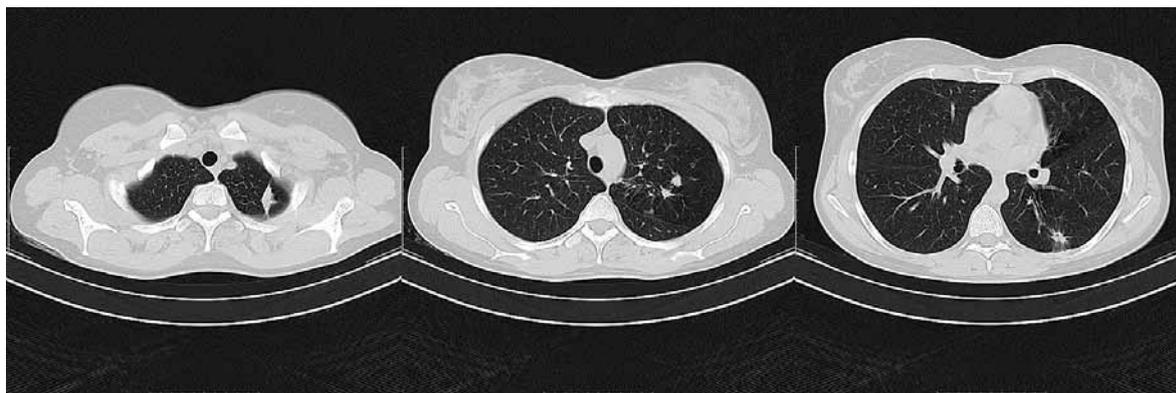


Рис. 6. КТ органов грудной клетки больной А. от 01.04.2019 г. Пояснения – в тексте

В анализах мокроты КУМ и ДНК МБТ не обнаружены, посев мокроты на МБТ от февраля 2019 года роста не выявил. Изменения расценены как неспецифическое воспаление, и назначен кларитромицин в дозе 1,0 в сутки.

На КТ ОГК от 01.04.2019 г. при сравнении с данными от 04.03.2019 отмечено уменьшение участка инфильтрации в S_6 левого легкого до $1,4 \times 1,0$ см (ранее до $2,2 \times 1,6$ см), формирование туберкулемы. В верхних отделах C_{1-2} левого легкого сохранялся фокус прежних размеров. В нижележащих отделах S_{1-2} левого легкого – дальнейшее уплотнение очаговых и фокусных образований. Дальнейшее уплотнение разнокалиберных очагов средней плотности в C_{4-5} , C_6 , C_{10} левого легкого (рис. 6).

С учетом волнообразного течения процесса, формирования множественных туберкулем в левом легком, пациентке было рекомендовано хирургическое лечение.

22.04.2019 г. выполнена операция – VATC комбинированная резекция левого легкого (S_{1-2} с частью S_6). Послеоперационный период проходил без осложнений. При гистологическом исследовании в удаленном участке легкого обнаружено большое количество крупных очагов казеозного некроза, слоистого вида, окруженных соединительнотканной капсулой с немногочисленными эпителиоидноклеточными гранулами по периферии, разного возраста, с наличием лимфоидного инфильтрата, местами с образованием лимфонодулей. В единичных очагах визуализировался диффузный лимфолейкоцитарный инфильтрат с гранулематозной реакцией. Внутренний слой капсулы, отграничивающий большинство очагов, был без воспалительной инфильтрации. В прилежащей легочной ткани отмечалось небольшое количество разновеликих и разновозрастных гранул, часть из которых с фокусами казеозного некроза. В ткани лимфатического узла отмечались обеднение лимфоидной ткани, умеренная гиперплазия немногочисленных фолликулов, явления синусового гистиоцитоза. Гранулематозной реакции не выявлено. Заключение: картина множественных туберкулем в легочной ткани с признаками умеренно выраженной активности туберкулезного воспаления.

При исследовании операционного материала была выявлена ДНК МБТ, чувствительных к фторхинолонам и устойчивых к рифампицину и изониазиду. Противотуберкулезная химиотерапия не требовала коррекции и была продолжена в том же объеме.

С учетом положительной динамики в виде повышения ТТГ до $0,233$ мЕд/л и нормализации уровня Т4 ($10,27$ пмоль/л) была проведена коррекция лечения – снижение дозы тирозола до 5 мг в сутки. За время лечения в хирургическом отделении явлений непереносимости химиотерапии не наблюдали.

По данным рентгенологического обследования органов грудной клетки от 23.05.2019 г.: состояние после комбинированной резекции левого легкого. Отмечается рассасывание плеврального выпота и фибринозных наложений. Степени смещения органов средостения влево сохраняются прежними. Дополнительных очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

На ЭКГ синусовый ритм, частота сердечных сокращений 75 в мин., признаки гипертрофии правого предсердия. При спирометрии (16.05.2019 г.) – умеренное снижение вентиляционной способности легких по обструктивному типу.

Пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана для продолжения лечения в условиях санатория с диагнозом: Состояние после комбинированной резекции левого легкого (резекции C_{1-2} с частью C_6) от 22.04.2019 г. по поводу туберкулем. МБТ (–), МЛУ МБТ (R, H), диффузный токсический зоб I ст., манифестное течение, компенсация.

После выписки рекомендовано продолжить лечение (указаны суточные дозы): амикацин – $1,0$ в/м, циклосерин – $0,75$, спарфлоксацин – $0,4$, пиридоксин и цианокобаламин – по $0,2$ в день, силимарин – $0,140 \times 3$ раза в день, глицин – $0,3$ в день, глутаминовая кислота – $1,0$, тирозол – 5 мг.

При контрольной КТ ОГК в июле 2019 г.: состояние после комбинированной резекции левого легкого (C_{1-2} с частью C_6). Свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует этапы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза и сопутствующим диффузным токсическим зобом.

Литература

1. Global tuberculosis report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva: World Health Organization, 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Электронный ресурс] URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1&ua=1> (Дата обращения 12.12.2019).
2. Татаринова И.В. Функциональное состояние щитовидной железы при туберкулезе: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 1959. – С. 3-15.
3. Герман А.О., Тодорико Л.Д., Бойко А.В. Функциональний стан щитоподібної залози при туберкульозі легень – сучасний стан проблеми // Буковинський медичний вісник. – 2012. – № 3. – С. 132-135.
4. Тодорико Л.Д., Еременчук И.В., Батрановская С.А. и др. Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями // Актуальная инфектология. – 2014. – № 4. – С. 55-58.
5. Тодорико Л.Д. Роль тиреоидных гормонов и кортизола в развитии анемического синдрома при хронических обструктивных заболеваниях легких у больных старших возрастных групп // Материалы 1-го Съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2013. – С. 71-75.

Сведения об авторах

Полякова Анжела Сергеевна – младший научный сотрудник отдела фтизиатрии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»

Адрес: 129128, г. Москва, Яузская аллея, д. 2, стр. 3

Тел. 8 (499) 785-90-52

e-mail: angelamdid@yandex.ru

Багдасарян Татевик Рафиковна — заведующая 1-м терапевтическим отделением ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», кандидат медицинских наук

Адрес: 129128, г. Москва, Яузская аллея, дом 2, стр. 3

Тел. 8 (499) 785-90-52

e-mail: norair04@mail.ru

Романов Владимир Викторович – заведующий отделом фтизиатрии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 129128, г. Москва, Яузская аллея, д. 2, стр. 3

Тел. 8 (499) 785-90-52

e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

Эргешов Атаджан Эргешович – директор ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 129128, г. Москва, Яузская аллея, д. 2, стр. 3

Тел. 8 (499) 785-90-52

e-mail: cniit@ctri.ru