

УДК 616-08::[616.24-002.5+615.015.8+616.72-002.772]

ИЗЛЕЧЕНИЕ СТЕРОИДНОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ У БОЛЬНОЙ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О.Г. Челнокова¹, А.А. Баранов¹, Таххан Абдулраззак², Е.В. Караганова², Е.Н. Поршнева²

SUCCESSFUL TREATMENT OF STEROID DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS WITH MDR MBT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O.G. Chelnokova, A.A. Baranov, Tahhan Abdulrazzak, E.V. Karaganov, E.N. Porshneva

Лечение стероидного туберкулеза у больных ревматоидным артритом сопряжено с большими трудностями. Представлен клинический пример успешного излечения больной со стероидным деструктивным туберкулезом, развившимся на фоне самостоятельного бесконтрольного приема стероидных препаратов по поводу ревматоидного артрита. При выявлении исходного иммунодефицита с резким снижением уровня неоптерина, отражающего эффективность фагоцитоза, в лечение был включен глутамил-цистеинил-глицин династрия. Сформирован режим противотуберкулезной химиотерапии в соответствии со спектром лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, в том числе с использованием бедаквилина. Одновременно был назначен прием метотрексата в связи с сопутствующим ревматоидным артритом. Переносимость лечения была хорошей. Закрывание полости распада отмечено через 5 месяцев. Улучшились показатели иммунного статуса, увеличился уровень неоптерина. На фоне проводимой терапии ухудшения течения ревматоидного артрита не произошло. Достигнуто клиническое излечение туберкулеза легких с формированием малых остаточных изменений в виде единичных плотных очагов и участков пневмосклероза.

Ключевые слова: стероидный туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, ревматоидный артрит, неоптерин, глутамил-цистеинил-глицин династрия, излечение туберкулеза

Steroid tuberculosis in rheumatoid arthritis patients is a difficulty in treatment. We present a clinical example of a successful cure of a patient with steroid destructive tuberculosis developed against the background of uncontrolled treatment with steroid drugs rheumatoid arthritis. When the initial immunodeficiency with a sharp decrease in neopterin level was detected, glutamyl-cysteinyl-glycine dinastria was included in the treatment. Chemotherapy is organized according to the spectrum of drug resistance, including using bedaquiline. There was good tolerance of treatment. The decay cavity is closed after 5 months. Immune status indicators have improved, including neopterin. Against the background of anti-tuberculosis treatment, no deterioration in the course of rheumatoid arthritis was observed. Clinical recovery of tuberculosis with small residual changes has been achieved.

Keywords: steroid tuberculosis, rheumatoid arthritis, neopterin, glutamyl-cysteinyl-glycine dinastria, treatment of tuberculosis

Все чаще фтизиатры сталкиваются с полиморбидными пациентами с туберкулезом и тяжелыми сопутствующими заболеваниями, диагностика и лечение которых не укладывается в действующие стандарты в связи со сложной клинической ситуацией. Развитие туберкулеза у больных с системными заболеваниями соединительной ткани на фоне иммуносупрессивной терапии представляет собой одну из актуальных про-

блем как для фтизиатрии, так и для ревматологии [1, 4]. Риски заболевания туберкулезом повышаются при использовании иммуносупрессивной терапии более месяца, при этом отмечают острое начало, выраженную интоксикацию, тяжелое течение туберкулеза с развитием деструктивного поражения легких и генерализованных форм специфического процесса [1, 5]. Лечение туберкулеза у данной категории больных

¹ ФГОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

² ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая туберкулезная больница».

довольно затруднено. С одной стороны, необходимо продолжать иммуносупрессивную терапию для снижения активности системного заболевания, с другой – в условиях медикаментозно-индуцированного иммунодефицита не происходит достаточного отграничения специфического процесса, что в свою очередь оказывает влияние на результаты лечения больных туберкулезом с сочетанной патологией указанного характера.

В своей практике мы получили положительный опыт клинического излечения больной инфильтративным туберкулезом легких с распадом и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) с ревматоидным артритом. В комплексное лечение после консилиума с ревматологом был включен иммуностимулятор глутамил-цистеинил-глицин динатрия. В литературе имеется неоднозначное отношение к применению иммуностимуляторов у больных аутоиммунными заболеваниями. Согласно ранее существующим классическим подходам к иммунотерапии, аутоиммунные процессы являются противопоказанием для применения иммуностимуляторов. В то же время в лечении ревматоидного артрита с успехом использовали иммуностимулятор левамизол, имеются сообщения об успешном применении полиоксидония [2]. В противопоказаниях к глутамил-цистеинил-глицин динатрию отсутствуют аутоиммунные процессы, ревматоидный артрит. При этом иммунопрепараты включены в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания (2014) в качестве патогенетической терапии.

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует возможности индивидуализированного подхода к лечению деструктивного туберкулеза легких у пациентки с МЛУ МБТ и сопутствующим ревматоидным артритом в виде использования сочетанной терапии, включающей противотуберкулезную терапию с назначением бедаквилина и других резервных противотуберкулезных препаратов, иммуностимулирующие патогенетические средства в виде глутамил-цистеинил-глицин динатрия при одновременном применении иммуносупрессивной терапии метотрексатом для лечения ревматоидного артрита.

Больная Л., 35 лет.

Анамнез. С детства страдала ювенильным ревматоидным артритом. Более 15 лет у ревматолога не наблюдалась, лечение не получала. При болях в суставах самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды. Образование высшее экономическое. Работала директором магазина непродовольственных товаров. Жила одна в благоустроенной квартире. Детей нет. Из вредных привычек – курение по полпачки сигарет в день. В течение 3 месяцев отмечала ухудшение самочувствия, слабость, похудание на 5 кг, снижение аппетита, повышение температуры тела по вечерам до 37,5 °С, затем – до 38 °С, кашель

со слизистой мокротой. Обратилась к терапевту, в течение двух недель обследовалась и лечилась по поводу обострения ревматоидного артрита. После выполнения флюорографии заподозрен туберкулез, направлена к фтизиатру. Контакты с больными туберкулезом отрицала, предыдущее флюорографическое обследование проходила более трех лет назад.

При поступлении в противотуберкулезный стационар состояние средней тяжести с умеренно выраженной интоксикацией (субфебрильная температура, бледность кожи с землистым оттенком), дефицитом массы тела (рост 158 см, вес 43 кг, индекс массы тела 17 кг/м²). Бронхолегочный синдром в виде кашля с небольшим количеством слизистой мокроты, единичных влажных хрипов над верхушкой левого легкого. Частота дыхания – 16 в мин., частота сердечных сокращений – 84 в мин., АД – 100/60 мм рт. ст. При осмотре обращали на себя внимание деформированные суставы кистей на обеих руках. При этом больная отмечала наличие кратковременной утренней скованности в суставах рук в течение 10–15 минут. При объективном обследовании другой патологии не выявлено.

В гемограмме лабораторные признаки выраженного эндотоксикоза: эритроциты – $4,24 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 117 г/л, лейкоциты – $8,1 \times 10^9 /л$, эозинофилы – 3%, нейтрофилы сегментоядерные – 65%, базофилы – 1%, моноциты – 5%, СОЭ – 30 мм в час. Глюкоза крови – 5,4 ммоль/л. В биохимическом анализе крови выявлено резкое повышение С-реактивного белка до 20,1 мг/л, общий белок – 77 г/л, альбумин – 40,1 г/л, общий билирубин – 10 мкмоль/л, креатинин – 65 мкмоль/л, мочевины – 3,8 ммоль/л, АСТ – 20 Ед/л, АЛТ – 12 Ед/л. Анализ крови на ВИЧ и вирусные гепатиты отрицательный. Функция внешнего дыхания в пределах нормы. УЗИ брюшной полости и почек, фибробронхоскопия, ЭКГ – без патологии. Осмотрена офтальмологом, ЛОР-врачом, неврологом – сопутствующей патологии не выявлено.

На обзорной рентгенограмме и серии томограмм в верхних отделах левого легкого определяется интенсивное неоднородное затемнение C_{1-2} с полостью распада $4,5 \times 5,0$ см с очагами вокруг (рис. 1 а, б).

В мокроте методом ПЦР выявлена ДНК микобактерий туберкулеза с устойчивостью к изониазиду и рифампицину. В мокроте выявлены кислотоустойчивые микобактерии в значительном количестве.

Клинический диагноз: Инфильтративный туберкулез C_{1-2} левого легкого в фазе распада и бронхогенного обсеменения. МБТ(+), МЛУ МБТ по ПЦР (устойчивость к изониазиду и рифампицину). IА ГДУ МБТ(+).

Сопутствующее заболевание (по консультации ревматолога): Хронический ревматоидный артрит серонегативный, негативный АЦЦП. Полиартрит, активность II степени, поздняя стадия. Функциональная недостаточность суставов I стадия. Назначена базисная терапия метотрексатом 15 мг в неделю.

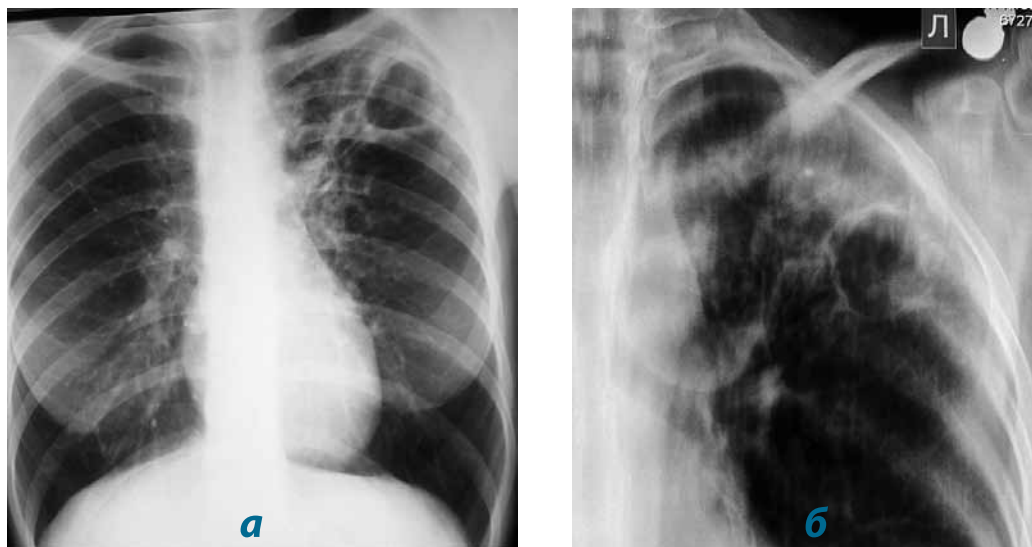


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма (а) и томограмма верхних отделов правого легкого (б) пациентки Л. на момент выявления туберкулеза. Пояснения – в тексте

С учетом данных ПЦР о выявлении МЛУ в течение 1,5 месяца проводили противотуберкулезное лечение по IV эмпирическому режиму химиотерапии с учетом веса пациентки, составившего 43 кг: амикацин – 0,75 (здесь и далее – суточные дозы), циклосерин – 0,5, ПАСК – 8,0, левофлоксацин – 0,75, протионамид – 0,5. Через 2 месяца амикацин заменен на пипразинамид в суточной дозе 1,0.

Проводилась патогенетическая терапия: внутривенные инфузии реамберина (500,0 № 5), раствора Рингера (400,0 № 3).

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – отрицательная. В начале лечения выполнено исследование иммунного статуса: лейкоциты $4,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 24,7%, лимфоциты – $1,1 \times 10^9/\text{л}$, Т-лимфоциты (CD3+) – 86%, Т-лимфоциты (CD3+) – $0,95 \times 10^9/\text{л}$, Т-хелперы (CD3/4+) – 56,2%, Т-хелперы (CD3/4+) – $0,62 \times 10^9/\text{л}$, Т-цитотоксические (CD3/8+) – 30,3%, Т-цитотоксические (CD3/8+) – $0,33 \times 10^9/\text{л}$, иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 – 1,88. Неоптерин – 0,03 нмоль/л (норма 0–10,0 нмоль/л). Учитывая, что у больной имелся инфильтративный туберкулез легких с распадом и бактериовыделением, полученные данные расценены как выраженный вторичный иммунодефицит в виде снижения содержания Т-лимфоцитов-хелперов и снижения фагоцитоза.

Неоптерин, который вырабатывается при эффективном фагоцитозе макрофагами, в условиях активного туберкулеза должен повышаться [3, 6, 7], у больной он почти отсутствовал. Как клиническое подтверждение иммунодефицита у больной через неделю от начала лечения развился отрубевидный лишай на коже живота, спины и рук, а также герпетические высыпания на губах (проводили местную терапию). Учитывая прогностически неблагоприятное влияние иммунодефицита на течение туберкулезного процесса и одновременную необходимость проведения иммуносупрессивной терапии у дан-

ной больной, необходимо было решить вопрос о назначении иммуностимулирующей терапии, которая не повлияла бы на течение ревматоидного артрита у пациентки. Проведен консилиум с участием ревматолога, на котором рекомендовано начать через две недели противотуберкулезной терапии курс иммуностимуляции глутамил-цистеинил-глицин динатрием по схеме 60 мг в/м ежедневно 10 дней, далее – через день 20 доз. Переносимость лечения была хорошей. Клинические и лабораторные признаки интоксикации купированы в течение 2 месяцев, но бактериовыделение сохранялось после 3 месяцев лечения. В мокроте на жидких питательных средах через месяц выявлена лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу. Лечение было продолжено в прежнем объеме. При рентгенологическом контроле получена небольшая положительная динамика в виде незначительного уменьшения инфильтрата и полости распада в размерах (рис. 2а, б).

Через 3 месяца получены результаты исследования лекарственной чувствительности МБТ на плотных средах, выявлена устойчивость к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, канамицину, этамбутолу и протионамиду. Изменена схема лечения: капреомицин – 0,75, циклосерин – 0,5, ПАСК – 8,0, левофлоксацин – 0,75, пипразинамид – 1,0. Через месяц вместо капреомицина в схему лечения включен бедаквилин по стандартной 24-недельной программе. Принято решение о проведении повторного курса иммуностимуляции глутамил-цистеинил-глицин динатрием по схеме 60 мг в/м ежедневно в течение 10 дней, далее – через день в той же дозе (всего 20 доз). Переносимость лечения хорошая. Бактериовыделение прекращено через 4 месяца.

Симптомы ревматоидного артрита практически отсутствовали. Наблюдалась небольшая, непродолжительная

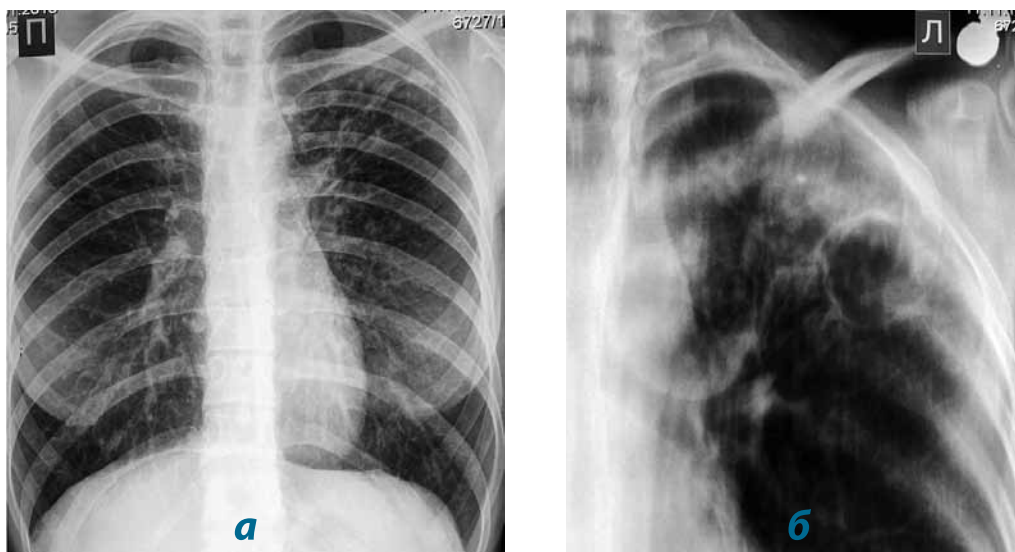


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма (а) и томограмма верхних отделов правого легкого (б) пациентки Л. через 2 месяца лечения. Пояснения – в тексте

(до 15 минут) утренняя скованность в суставах кистей рук. В гемограмме в течение 4 месяцев сохранялась повышенная СОЭ до 20–25 мм в час.

При рентгенологическом исследовании через 5 месяцев констатировано закрытие полости распада, что подтверждено на компьютерной томографии (рис. 3а, б).

При иммунологическом исследовании наблюдались положительные сдвиги в виде активации клеточного иммунитета и фагоцитоза. Уровень неоптерина вырос до 12,8 нмоль/л. Лейкоциты – $7,2 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 22,5%, лимфоциты – $1,6 \times 10^9/\text{л}$, Т-лимфоциты (CD3+) – 78,7%, Т-лимфоциты (CD3+) – $1,26 \times 10^9/\text{л}$, Т-хелперы(CD3/4+) – 49,7%, Т-хелперы(CD3/4+) – $0,8 \times 10^9/\text{л}$, Т-цитотоксические (CD3/8+) – 29,0%, Т-цитотокси-

ческие (CD3/8+) – $0,46 \times 10^9/\text{л}$, иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 – 1,74. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – гиперергическая, папула 20 мм.

Интенсивная фаза противотуберкулезной терапии в стационаре была завершена, и больная выписана на амбулаторный этап для продолжения химиотерапии с диагнозом: Инфильтративный туберкулез C₁₋₂ левого легкого в фазе рассасывания и уплотнения, МБТ (-), МЛУ МБТ.

Амбулаторно больная в течение 12 месяцев получала курс лечения по фазе продолжения режима IV: беклавитин (по стандартной 24-недельной программе), пипразинамид – 1,0, циклосерин – 0,5, ПАСК – 9,0, левофлоксацин – 0,5. Переносимость лечения удовлетворительная. Рентгенологической

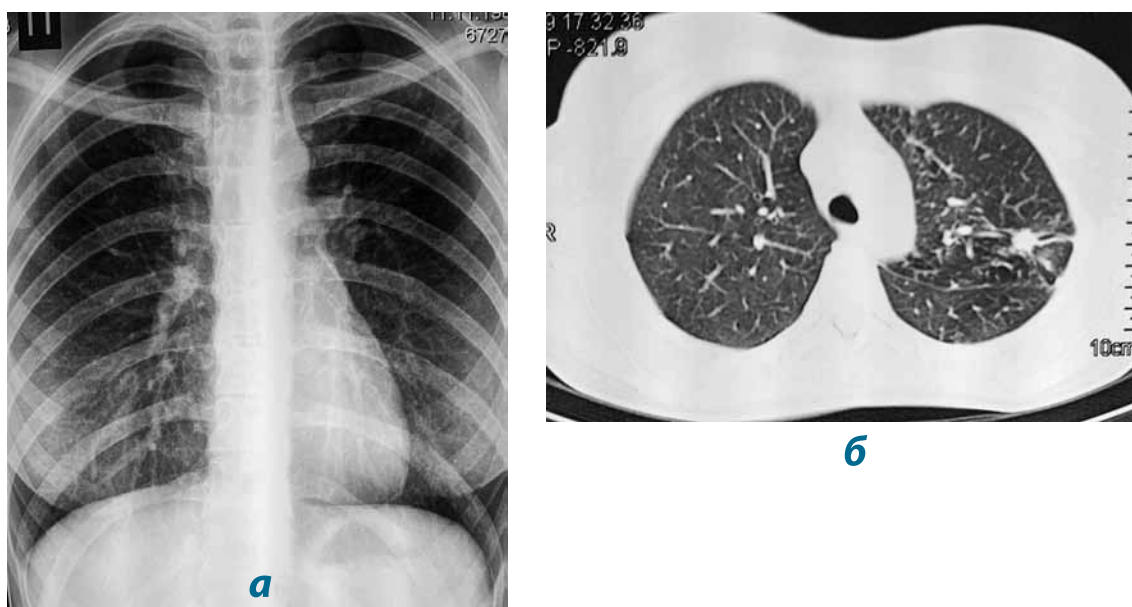


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма (а) и компьютерная томограмма верхних отделов правого легкого (б) пациентки Л. через 5 месяцев лечения. Пояснения – в тексте

динамики процесса на 8-м, 10-м и 12-м месяце лечения не получено, что подтверждает клиническое излечение деструктивного туберкулеза с малыми остаточными изменениями в виде единичных плотных очагов и участков пневмосклероза в С₁₋₂ левого легкого.

Заключение

Успешное излечение деструктивного туберкулеза у больной с системным воспалительным заболеванием на фоне иммуносупрессивной терапии оказалось возможным благодаря

своевременной диагностике лекарственной устойчивости МБТ и применению адекватных режимов химиотерапии, в том числе с использованием бедаквилина. Важную роль сыграло проведение иммуностимулирующей терапии неоднократно на протяжении курса лечения туберкулеза. Применение иммуностимулятора глутамил-цистеинил-глицин динатрия не вызвало обострения аутоиммунного заболевания и позволило эффективно восстановить иммунную реактивность у больной на фоне приема метотрексата.

Литература

1. Байбородова Т.И., Байбородов И.П., Кирякина Н.В., Кукченко Г.А. Клинические проявления стероидного туберкулеза в современных условиях // Медицина в Кузбассе. – 2003. – № 1. – С. 30-31.
2. Иллес Я.Ю., Зайцева Г.А., Русских А.Г., Муратова Н.Г., Плюснина С.В., Мошанова Т.И., Исупова С.А., Грейс М. М., Галанина А.В. Иммуномодуляторы нового поколения и квантовая терапия в комплексном лечении больных ювенильным ревматоидным артритом // Вятский медицинский вестник. – 2004. – № 2–4. [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunomodulatory-novogo-pokoleniya-i-kvantovaya-terapiya-v-kompleksnom-lechenii-bolnyh-yuvenilnym-revmatoidnym-artritom> (Дата обращения 30.11.2019 г.).
3. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г., Таххан А., Баранов А.А. Острое прогрессирование как фаза туберкулезного процесса // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 82-88.
4. Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А. Эволюция представлений о лекарственном туберкулезе при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 2. – С. 107-112.
5. Санталова Г.В., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Бадаева Д.С., Бородулин Б.Е., Гасилина Е.С. Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 2. – С. 50-55.
6. Baganha M.F., Mota-Pinto A., Pêgo M.A., Marques M.A., Rosa M.A., and Cordeiro A.J. Neopterin in tuberculous and neoplastic pleural fluids // Lung. – 1992. – Vol. 170. – P. 155-161.
7. Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation // Curr. Drug Metab. – 2002. – Vol. 2. – P. 175-187.

Сведения об авторах

Челнокова Ольга Германовна – заведующая кафедрой фтизиатрии ФГОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент
Адрес: 150000 г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, кафедра фтизиатрии
Тел. 8 (4852) 48-41-38
e-mail: chelnokova@bk.ru

Баранов Андрей Анатольевич – проректор по научной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующий кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Адрес: 150000 г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5
Тел. 8 (4852) 30-39-85
e-mail: aspirant.ygmy@yandex.ru

Таххан Абдулраззак – заведующий клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая туберкулезная больница»
Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Собинова, д. 43
Тел. 8 (4852) 30-61-88
e-mail: dr.tahhan@hotmail.com

Караганова Елена Вячеславовна – и.о. заместителя директора по лечебной работе ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая туберкулезная больница»
Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Собинова, д. 43
Тел. 8 (4852) 44-26-54
e-mail: tubdisp@mail.ru