

Трудности лечения пожилого пациента с сочетанием туберкулеза и нетуберкулезного микобактериоза легких (клиническое наблюдение)

С. А. Дегтярева, А. С. Зайцева, Н. Л. Карпина, Л. Н. Черноусова, И. Э. Степанян, Е. И. Шмелёв

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, г. Москва

Цель работы: продемонстрировать трудности диагностики и терапии пожилого пациента с сочетанием туберкулеза и микобактериоза легких и рядом сопутствующих заболеваний.

Основные положения. Описан клинический случай пациента 86 лет с туберкулезом, микобактериозом легких и сопутствующими заболеваниями, в том числе хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Проведенная в клинике терапия позволила достигнуть ремиссии ХОБЛ, однако попытки лечения микобактериоза приводили к развитию выраженных кардиотоксических побочных эффектов.

Заключение. Представленный случай демонстрирует сложность диагностики и лечения пожилого пациента с сочетанием туберкулеза, нетуберкулезного микобактериоза легких и ряда сопутствующих патологий. Антибактериальная терапия по поводу стойкого сохранения активности микобактериоза с упорным выделением нетуберкулезных микобактерий после клинического излечения туберкулеза была отменена в связи с возникновением жизнеугрожающих побочных эффектов.

Ключевые слова: нетуберкулезный микобактериоз, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез.

Challenges in Treating an Elderly Patient with Comorbid Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection: a Clinical Case

S. A. Degtyareva, A. S. Zaitseva, N. L. Karpina, L. N. Chernousova, I. E. Stepanyan, E. I. Shmelyov

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow

Objective of the Paper: To demonstrate challenges in the diagnosis and treatment of an elderly patient with comorbid tuberculosis and nontuberculous mycobacterial (NTM) pulmonary infection, as well as some concomitant diseases.

Key Points: The paper describes the clinical case of an 86-year-old patient with tuberculosis, NTM pulmonary infection, and concomitant diseases, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In-hospital treatment achieved remission of COPD, but all attempts to treat the NTM pulmonary infection resulted in pronounced cardiotoxic side effects.

Conclusion: This case demonstrates difficulty of diagnosing and treating an elderly patient with comorbid tuberculosis, NTM pulmonary infection, and some concomitant diseases. Antibacterial therapy, administered for continuously active mycobacteriosis with persistent discharge of NTM after tuberculosis had been clinically cured, was discontinued due to life-threatening side effects.

Keywords: nontuberculous mycobacterial pulmonary infection, chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis.

К нетуберкулезным микобактериям (НТМБ) относится группа сапрофитных и условно-патогенных микроорганизмов, отличных от микобактерии туберкулеза. НТМБ широко распространены в окружающей среде (почва, вода) и при определенных условиях могут вызывать заболевания человека различной степени тяжести агента [1, 2]. В настоящее время описаны более 200 видов НТМБ [3], постоянно обитающих в окружающей среде.

С начала 1990-х гг. в большинстве экономически развитых стран мира отмечается значительный рост заболеваемости микобактериозами, чему способствует и улучшение методов диагностики [4]. В своей клинической практике мы преимущественно сталкиваемся с микобактериозом легких.

Данные о заболеваемости микобактериозами и их распространенности в разных странах мира широко варьируют. Так, в США распространенность НТМБ составляет 1,8 слу-

чая на 100 тыс. населения, в Великобритании — 2,9 на 100 тыс., в Дании — 1,5 на 100 тыс., на Тайване — от 2,7 до 10,2 на 100 тыс.

В Российской Федерации официальный учет заболеваний, вызванных НТМБ, не ведется, отсутствуют нормативные документы и методические рекомендации, отражающие нормы современной лабораторной диагностики, не разработаны алгоритмы тактики и длительности лечения больных [5].

Наиболее часто микобактериоз можно наблюдать у лиц с иммунодефицитными состояниями (больные с ВИЧ-инфекцией, пациенты после трансплантации, химиотерапии и пр.). У пациентов с хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, бронхоэктатической болезнью, муковисцидозом, туберкулезом и др.) также высок риск развития микобактериоза. По некоторым данным, риск поражения НТМБ органов

Дегтярева Светлана Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: bonita.lana@mail.ru

Зайцева Анна Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: bonita.lana@mail.ru

Карпина Наталья Леонидовна — д. м. н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: bonita.lana@mail.ru

Степанян Игорь Эмилевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: bonita.lana@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна — д. б. н., профессор, заведующая лабораторией микробиологии ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: bonita.lana@mail.ru

Шмелёв Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: eishmelev@mail.ru

дыхания увеличивался в 16,5 раз у пациентов с любым типом хронических заболеваний дыхательных путей [6].

Наиболее частыми возбудителями микобактериоза легких становятся *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus*.

Клинические проявления микобактериоза легких неспецифичны и зависят от тяжести фонового заболевания и степени иммунодефицитного состояния. Пациенты жалуются на слабость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, малопродуктивный кашель. Достаточно часто НТМБ-инфекция может протекать бессимптомно и встречаться у пациентов без сопутствующих хронических заболеваний.

В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней и Американского торакального общества, критериями диагностики микобактериоза легких являются как минимум двукратное обнаружение НТМБ в различных биологических средах (мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа) в сочетании с соответствующими рентгенологическими изменениями в легких. При этом необходимо исключить туберкулез легких. Схожесть НТМБ с *Mycobacterium tuberculosis*, ограниченное применение современных молекулярно-генетических методов диагностики, сходные рентгенологические изменения часто приводят к ошибочному диагнозу туберкулеза и длительному пребыванию пациентов в туберкулезных клиниках.

В то же время остаточные изменения туберкулеза легких могут приводить к значительной структурной перестройке легких и способствовать тем самым развитию микобактериоза, особенно у пожилых пациентов.

Лечение микобактериоза сопряжено с длительным приемом антибактериальных препаратов, который может вызывать тяжелые нежелательные явления (лейкемоидную реакцию, токсические гепатиты и пр.). Они серьезно ухудшают состояние больного, особенно пожилого пациента с сопутствующими заболеваниями, что требует отмены лечения. После отмены антибактериальной терапии не всегда происходит прогрессирование микобактериоза, однако в таких случаях требуются дополнительные клинические исследования.

Клинический случай. 86-летний мужчина, житель г. Москвы, был госпитализирован в отделение дифференциальной диагностики туберкулеза легких ФГБНУ ЦНИИТ 5 ноября 2015 г. с жалобами на постоянный кашель с отделением большого количества слизистой мокроты, одышку при незначительной нагрузке, быструю утомляемость, плохой аппетит.

История заболевания. Туберкулез легких был выявлен у пациента в 1955 г. в результате длительного лечения было достигнуто клиническое излечение туберкулеза, после чего пациент наблюдался в противотуберкулезном диспансере до 1962 г., когда он был снят с учета. В последующем длительное время чувствовал себя удовлетворительно.

13.03.2013 г. с подозрением на рецидив туберкулеза был госпитализирован в противотуберкулезную клинику, где при обследовании в мокроте микроскопическим методом были выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). Поставлен диагноз инфильтративного туберкулеза нижней доли правого легкого в фазе распада МБТ(+), и в течение 5 месяцев проводилась противотуберкулезная терапия по индивидуальной схеме (данные в медицинской документации не представлены) с удовлетворительной переносимо-

стью (данные о чувствительности возбудителя отсутствуют). Была достигнута положительная клиническая и рентгенологическая динамика.

01.08.2014 г. пациент был переведен в урологическое отделение с острой задержкой мочеиспускания. В результате проведенного обследования выявлен рак предстательной железы, проведена экстренная аденэктомия.

В это же время при бронхологическом исследовании в промывных водах бронхов впервые обнаружили *M. avium*. Одновременно в мокроте был получен рост МБТ. Был установлен диагноз: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, МБТ(+); микобактериоз легких, вызванный *M. avium*. Пациент был госпитализирован в туберкулезную клиническую больницу.

В течение 6 месяцев больной получал противотуберкулезную терапию, в результате которой была достигнута положительная клиническая и рентгенологическая динамика. В мокроте продолжала определяться *M. avium*, рост МБТ отсутствовал. С 13.10.2015 по 04.11.2015 г. пациент находился на лечении в туберкулезной клинической больнице с диагнозом: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ(+), микобактериоз легких, вызванный *M. avium*. К противотуберкулезной терапии был добавлен кларитромицин.

Стаж курения — 40 пачка/лет, последние 15 лет не курит. Диагноз ХОБЛ был установлен в 2014 г. С тех пор пациент постоянно получал ингаляции тиотропия бромидом. В 2013 г. диагностировали ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническую болезнь 2 стадии, высокого риска. Постоянно принимал ингаляции тиотропия бромидом и эпизодически спрей нитроглицерина.

При поступлении состояние средней тяжести. Кахексия, ИМТ — 18 кг/м². Кожные покровы бледные с пепельным оттенком, акроцианоз. Дыхание через нос свободное. ЧДД — 22 в мин. Перкуторный звук с коробочным оттенком. Аускультативно дыхание жесткое, по всем полям выслушиваются сухие свистящие хрипы. Сатурация кислорода в крови в покое — 78%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС — 110 в мин, АД — 150/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени у края реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области безболезненный. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Результаты обследования. Клинический анализ крови: гемоглобин — 113 г/л, эритроциты — $4,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 301×10^9 /л, лейкоциты — $15,2 \times 10^9$ /л, нейтрофилы палочкоядерные — 9%, сегментоядерные — 72%, моноциты — 9%, лимфоциты — 10%, СОЭ — 75 мм/ч.

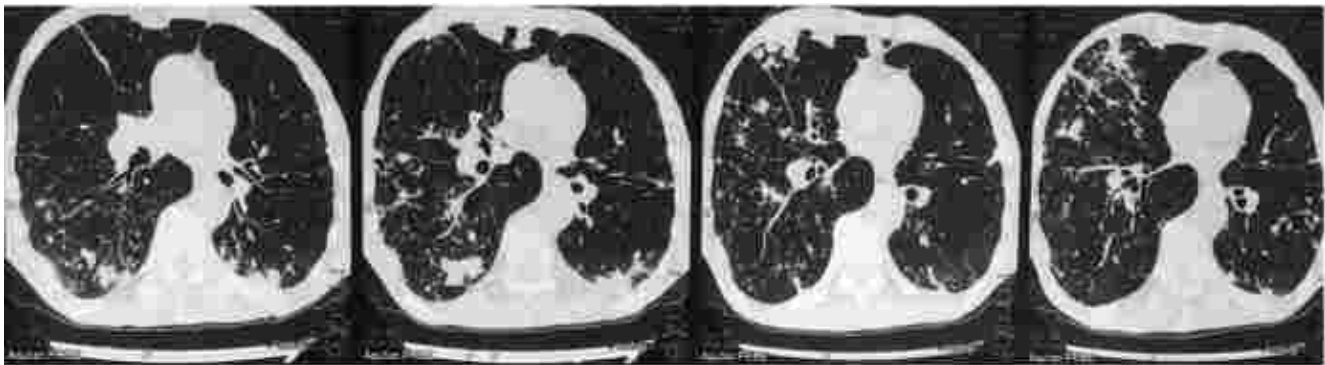
Биохимический анализ крови: общий белок — 78 г/л, общий билирубин — 7 мкмоль/л, АЛТ — 27 Е/л, АСТ — 32 Е/л, глюкоза — 3,8 ммоль/л.

Внутрикожная проба с Диаскинтестом отрицательная. IgG-антитела к МБТ — 2710 мкг/мл (резко повышенный уровень).

Анализ мокроты: мокрота слизистая, вязкая, серого цвета, значительные скопления нейтрофилов в слизи, многие в стадии деструкции, единичные макрофаги и спирали Куршмана. Обнаружены единичные КУМ.

Методом люминесцентной микроскопии мокроты шестикратно обнаружены КУМ. Методом посева многократно получен рост *M. avium*, чувствительных к рифабутину, кларитромицину и моксифлоксацину. ДНК МБТ методом ПЦР многократно не обнаружена.

Рис. 1. Микобактериоз легких. Центрилобулярная и панацинарная эмфизема легких. Распространенные бронхоэктазы, некоторые из которых заполнены секретом. Здесь и далее в статье фото авторов



Посев мокроты на неспецифическую микрофлору выявил сливной рост *Proteus mirabilis*, чувствительного только к комбинации имипенема и циластатина.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, относительная плотность — 1025, прозрачность неполная, белка и глюкозы нет. Микроскопия осадка: лейкоциты — до 500 в поле зрения, эритроциты — до 10 в поле зрения.

КТ органов грудной клетки от 01.11.2015 г.: распространенная центрилобулярная и панацинарная эмфизема. Бронхи деформированы, стенки их утолщены. Множественные варикозные и цилиндрические бронхоэктазы, некоторые из них заполнены секретом (рис. 1, 2). В обоих легких на всем протяжении определяются плотные очаги, часть в виде конгломератов, некоторые с плотными включениями (рис. 3). В верхних отделах с обеих сторон субплеврально — буллы размерами до 0,9–1,2 см. В бифуркационных и бронхопульмональных лимфатических узлах визуализируются кальцинаты. Жидкости в плевральных полостях нет. Аорта не расширена, стенки кальцинированы.

При исследовании ФВД определяется снижение вентиляционной способности легких по смешанному типу: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 2,23 л (58,8%), ОФВ₁ — 49,6%, индекс Тиффно — 82,9%. Бодиплетизмография: изменение структуры общей емкости легких (ОЕЛ) по обструктивному типу, гиперинфляция легких, умеренное увеличение ОЕЛ, значительное — остаточного объема легких и внутригрудного объема газа, снижение ЖЕЛ за счет снижения емкости вдоха.

Газы крови: парциальное напряжение кислорода в крови — 46 мм рт. ст., парциальное напряжение углекислоты — 40 мм рт. ст.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС — 100 в мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Блокада передней левой и неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Гипертрофия обоих желудочков. Умеренные изменения миокарда высоких отделов боковой стенки ЛЖ.

ЭхоКГ: правые отделы сердца расширены (правый желудочек в парастернальной позиции — 3,6 см, в апикальной позиции — 4,2 см, правое предсердие в апикальной позиции — 4,4 см). Гипертрофия правого желудочка (толщина передней стенки — 0,8 см). Глобальная сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная. Аорта не расширена, стенки уплотнены. Створки аортального и митрального клапана уплотнены. Аортальная регургитация 2 степени, трикуспидальная регургитация 3 степени. Среднее систолическое давление в легочной артерии умеренно повышено — 28,5 мм рт. ст. Жидкости в полости перикарда нет.

Рис. 2. Микобактериоз легких. Очаговые изменения в верхней доле левого легкого



Рис. 3. Микобактериоз легких. Буллезные изменения в верхних отделах легких. Очаговые изменения, часть из которых имеет сливной характер, в обоих легких



В клинике установлен диагноз: Микобактериоз легких, вызванный *M. avium*. Остаточные изменения туберкулеза легких. ХОБЛ «D», обострение. Гипоксемическая дыхательная недостаточность 2 степени. Хроническое легочное сердце, декомпенсированное. ИБС. Атеросклеротический

кардиосклероз. Стенокардия напряжения II функционального класса. Гипертоническая болезнь 2 стадии, АГ 2 степени, очень высокого риска. Недостаточность кровоснабжения 2Б-стадии. Состояние после аденомэктомии по поводу рака предстательной железы 2014 г.

Было начато лечение: антибактериальная терапия с учетом лекарственной чувствительности *M. avium*: внутривенные инфузии комбинации имипенема и циластатина, моксифлоксацин 400 мг/день, кларитромицин 500 мг/день, рифабутин 150 мг/день, оксигенотерапия, ингаляции тиотропия бромидом.

На следующий день после начала приема рифабутина и моксифлоксацина пациент отметил усиление частоты и интенсивности болей в области сердца. На ЭКГ была зафиксирована полная атриовентрикулярная блокада. Антибактериальная терапия отменена, назначены инфузии калия и магния аспарагинатов, изосорбида мононитрат, клопидогрел, торасемид.

Через 2 недели на ЭКГ было отмечено улучшение состояния миокарда, отсутствие признаков атриовентрикулярной блокады. Повторная попытка возобновления терапии рифабутином и моксифлоксацином вновь привела к возникнове-

нию атриовентрикулярной блокады, в связи с чем антибактериальная терапия была отменена.

В период лечения в клинике у пациента возникли явления острого простатита, острого цистита, хронической задержки мочи, которые потребовали перевода его в урологическую клинику.

Таким образом, проведенная в клинике терапия позволила достигнуть ремиссии ХОБЛ. Попытки лечения микобактериоза приводили к развитию выраженных кардиотоксических побочных эффектов, в связи с чем антибактериальная терапия была вынужденно прекращена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует сложность диагностики и лечения пожилого пациента с сочетанием туберкулеза, нетуберкулезного микобактериоза легких и ряда сопутствующих заболеваний. Антибактериальная терапия по поводу стойкого сохранения активности микобактериоза с упорным выделением нетуберкулезных микобактерий после клинического излечения туберкулеза была отменена в связи с возникновением жизнеугрожающих нежелательных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оттен Т. Ф. Особенности бактериологической диагностики и этиотропной терапии микобактериозов легких: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб.; 1994: 2. [Otten T. F. Osobennosti bakteriologicheskoi diagnostiki i etiotropnoi terapii mikobakteriozov legkikh: Aftoref. dis. ... dokt. med. nauk. SPb.; 1994: 2. (in Russian)]
2. Prevos R., Marras T. K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. In: Huitt G. A., Daley Ch. L., eds. Nontuberculous mycobacteria. Elsevier; 2015: 13–31.
3. Daley Ch. L., Griffith D. E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2010; 14(6): 665–71.
4. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Макарова М. В., Хачатурьянц Е. Н. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 2: 8–14. [Guntupova L. D., Borisov S. E.,

Makarova M. V., Khachatur'yants E. N. Mikobakteriozy organov dykhaniya: epidemiologiya, mikrobiologicheskie i klinicheskie aspekty diagnostiki. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2012; 2: 8–14. (in Russian)]

5. Оттен Т. Ф. Микобактериоз. В кн.: Лабинская А. С., Волгина Е. Г., Ковалева Е. П., ред. Руководство по медицинской микробиологии. Кн. III. Т. 2. Оппортунистические инфекции: клинико-эпидемиологические аспекты. М.: Бино; 2014: 349–65. [Otten T. F. Mikobakterioz. V kn.: Labinskaya A. S., Volgina E. G., Kovaleva E. P., red. Rukovodstvo po meditsinskoj mikrobiologii. Kn. III. T. 2. Opporunisticheskie infektsii: kliniko-epidemiologicheskie aspekty. M.: Binom; 2014: 349–65. (in Russian)]
6. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A., Catanzaro A., Daley Ch. L., Gordin F. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(4): 367–416. **D**

Библиографическая ссылка:

Дегтярева С. А., Зайцева А. С., Карпина Н. Л., Черноусова Л. Н., Степанян И. Э., Шмельёв Е. И. Трудности лечения пожилого пациента с сочетанием туберкулеза и нетуберкулезного микобактериоза легких (клиническое наблюдение) // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 49–52.

Citation format for this article:

Degtyareva S. A., Zaitseva A. S., Karpina N. L., Chernousova L. N., Stepanyan I. E., Shmelyov E. I. Challenges in Treating an Elderly Patient with Comorbid Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection: a Clinical Case. *Doctor.Ru.* 2017. 10(139): 49–52.