

DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-3-217-221

Диссеминированный туберкулез легких и туберкулезный менингоэнцефалит после трансплантации почки

Б.И. Яремин¹, И.Л. Цыганков², Л.А. Барышникова³,
А.А. Старостина¹, В.Э. Александрова¹, У.В. Масликова¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;

² ГБУЗ СО «Тольяттинский противотуберкулезный диспансер»,
445013, Россия, Самарская область, Тольятти, Комсомольский район, Телеграфная ул., д. 34;

³ ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова»,
443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154

Контактная информация: Борис Иванович Яремин, доцент, канд. мед. наук, руководитель
Самарского центра трансплантации органов и тканей Самарского государственного медицинского университета,
email: boris@yarem.in

Дата поступления статьи: 20.03.2018

Принята в печать: 02.04.2018

В России эпидемиологическая ситуация по туберкулезу является напряженной. Вопросы точной диагностики и лечения остаются открытыми, в особенности эти вопросы востребованы в отношении пациентов после трансплантации солидных органов из-за более высокого риска развития данной патологии вследствие лекарственной иммуносупрессии. В данной статье приводится описание клинического случая пациента, у которого на фоне имеющегося стероидрезистентного отторжения возникает клиническая картина диссеминированного туберкулеза легких. Обсуждаются вопросы лекарственной терапии, а также лекарственного взаимодействия противотуберкулезных и иммуносупрессивных лекарственных средств.

Ключевые слова: туберкулез в трансплантации, клинический случай, лекарственное взаимодействие

Яремин Б.И., Цыганков И.Л., Барышникова Л.А. и др. Диссеминированный туберкулез легких и туберкулезный менингоэнцефалит после трансплантации почки. *Трансплантология*. 2018;10(3):217–221. DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-3-217-221

Disseminated lung tuberculosis and tuberculosis meningoencephalitis after kidney transplantation

B.I. Yaremin¹, I.L. Tsygankov², L.A. Baryshnikova³, A.A. Starostina¹, V.E. Aleksandrova¹, U.V. Maslikova¹

¹ Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya St., Samara 443099 Russia;

² Togliatti Tuberculosis Dispensary,
34 Telegraph St., Togliatti 445013, Samara Region, Komsomolsky District, Russia;

³ Postnikov Samara Regional Clinical Tuberculosis Dispensary,
154 Novo-Sadovaya St., Samara 443068 Russia

Correspondence to: Boris I. Yaremin, Associate Professor, Cand. Med. Sci., Head of the Samara Center for Organ and Tissue Transplantation at Samara State Medical University, e-mail: boris@yarem.in

Received: 20 March 2018

Accepted for publication: 2 April 2018

The epidemiological situation with tuberculosis in Russia continues to be strained. The issues of accurate diagnosis and treatment remain unsolved; these issues are particularly urgent for the patients after solid organ transplantation because of a higher risk of the disease development while on drug immunosuppression. This article has described the clinical case of a patient with a clinical presentation of disseminated pulmonary tuberculosis that emerged in a steroid-resistant rejection. The issues of drug therapy and drug interactions with anti-tuberculosis and immunosuppressive agents have been discussed.

Keywords: tuberculosis in transplantation, case report, drug interactions

Yaremin B.I., Tsygankov I.L., Baryshnikova L.A., et al. Disseminated lung tuberculosis and tuberculosis meningoencephalitis after kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(3):217–221. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-10-3-217-221

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
МБТ – микобактерия туберкулеза

Несмотря на меры борьбы с эпидемией туберкулеза, эпидемиологическая ситуация по этому одному из наиболее социально значимых заболеваний остается крайне напряженной. В России на 2015 г. количество вновь зарегистрированных случаев инфицированности микобактерией туберкулеза (МБТ), включая ВИЧ (вирус иммунодефицита человека)-инфицированных пациентов, составило 80 на 100 000 населения, а смертность остается высокой (11 на 100 000 населения). Это создает повышенный риск для пациентов после трансплантации органов, составляющих очевидную группу риска. По некоторым данным, риск в 20–50 раз выше, чем в общей популяции, из-за влияния особенностей иммуносупрессивной терапии (ИСТ) на возникновение или реактивацию туберкулезного процесса после выполнения операции [1, 2]. В связи с этим вопросы своевременной, правильной, точной диагностики, профилактики и лечения остаются открытыми [3, 4].

Возрастает количество и латентного туберкулеза, выявление которого у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) затруднено как до трансплантации почки из-за анергии, характерной для больных на гемодиализе, так и после нее.

Учитывая стертость и атипичность клинических проявлений туберкулеза, особенности иммунного ответа у лиц, получающих иммуносупрессивные препараты, большое значение приобретает использование новых диагностических методов и схем лечения данного заболевания [5]. Также немаловажно отметить, что особенностью современной ситуации является резкое возрастание частоты первичной лекарственной устойчивости МБТ [6, 7].

Подчеркивая то, что диагностика и лечение туберкулеза у лиц, перенесших трансплантацию, трудна, хотим представить клиническое наблюдение течения туберкулезной инфекции у пациента после аллотрансплантации трупной почки.

Клинический случай

Пациент Г., 1983 г.р., 20.07.2014 госпитализирован в стационар Самарского центра трансплантации органов и тканей для выполнения трансплантации почки.

Из анамнеза: у пациента патология почек имеется с 2 лет, проходил лечение с диагнозом хрони-

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ХПН – хроническая почечная недостаточность

ческого гломерулонефрита без морфологического подтверждения. Известно, что наследственность по данному заболеванию отягощена (у родного брата пациента та же патология с исходом в терминальную стадию ХПН). К 2008 г. произошел исход в терминальную стадию ХПН. До начала диализа 25.10.2008 выполнена аллотрансплантация трупной почки слева. В связи с развитием дисфункции почечного трансплантата 14.07.2011 выполнена трансплантатэктомия. С июня 2011 г. возобновлен хронический программный гемодиализ. 20.07.2014 большой оперирован повторно – выполнена аллотрансплантация трупной почки справа от посмертного донора. После операции получал трехкомпонентную ИСТ: такролимус пролонгированного действия (концентрация – 10 нг/мл), микофеноловая кислота 1440 мг/сут, метипред перорально по схеме. Послеоперационный период осложнился острым стероидрезистентным отторжением почечного трансплантата, возникшим 07.08.2014. Отторжение было купировано терапией антилимфоцитарным иммуноглобулином (Атгам): суммарно введено 6750 мг. На фоне данной терапии с 18.08.2014 развились явления фарингита, этиология была оценена как грибковая.

Тем не менее к 01.09.2014 у пациента появились повышение температуры тела до 39,2 °С в виде кратковременных эпизодов. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких показала множественные полиморфные перибронхиальные очаги инфильтрации легочной ткани диаметром 6–8 мм, инфильтрацию легочной ткани по типу «матового стекла» в прикорневой зоне (рис. 1). Определяются увеличенные лимфатические узлы бифуркационной и паратрахеальной групп до 13 мм. Фибробронхоскопия: с обеих сторон бронхи сформированы правильно, незначительно деформированы, сосудистый рисунок усилен, деформирован, отмечаются единичные расширенные капилляры, умеренно выраженная контактная кровоточивость. Проведено микроскопическое исследование мокроты на бактерии Коха, результат отрицательный. Результаты диаскинтеста отрицательные. С учетом клинической картины, данных физикального, лабораторного и инструментального исследований пациенту в дополнение к противогрибковой терапии назначены антибактериальная терапия дорипенемом в дозе 1500 мг/сут и левофлоксацин в дозе 250 мг/сут внутривенно. На фоне проводимой терапии данные очаги регрессировали в течение 10 суток, однако повышение температуры тела сохранялось.

К 01.09.2014 у пациента появились ригидность мышц затылка, положительный (++) симптом Кернига с обеих сторон. К 08.09.2014 данные явления прогрессировали – присоединились диффузное



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография легких пациента Г. от 01.09.2014: множественные полиморфные очаги инфильтрации легочной ткани

Fig. 1. Multislice spiral CT of the lungs of 1.09.2014 in patient G.: multiple polymorphic foci of pulmonary tissue infiltration

снижение мышечного тонуса рук и ног, периферический парез VII пары черепно-мозговых нервов справа. Сухожильные и периостальные рефлексы снижены, S > D. Определялся патологический рефлекс Бабинского слева. На болевые раздражители реагировал с двух сторон с убиранием конечности. В ликворе: цитоз до 1200 кл./мкл, некоторое увеличение уровня белка до 8,003 г/л, незначительное снижение уровня хлоридов до 105 ммоль/л. В полимеразной цепной реакции из ликвора определялся вирус Эпштейна-Барр. На фоне продолжающейся клиники менингита вследствие появившегося делирия, сопровождающегося галлюцинозом (снимает с себя несуществующие предметы, отряхивается), повышенной тревожностью, быстрой истощаемостью, в этот же день осмотрен психиатром. Назначен оланзапин в дозе 2,5 мг. С учетом неэффективности антибактериальной терапии (состояние ухудшилось, температура до 39,2 °С, сознание спутанное) к лечению присоединили цимевен 250 мг/сут и левофлоксацин 250 мг/сут.

Пациент неоднократно осматривался консилиумом специалистов (трансплантологов, пульмонологов, инфекционистов, фтизиатров, неврологов, реаниматологов). Продолжался диспут об этиологии инфекционного заболевания. Консультант-фтизиатр категорически отрицал возможность туберкулезной этиологии поражения, так как имелись отрицательные результаты диаскинтеста, не было положительных высевов МБТ. Невролог настаивал на EBV-этиологии менингита, несмотря на данные литературы о крайне редком (2 случая в мире) развитии Эпштейна-Барр-вирусного менингоэнцефалита взрослых. Терапию инфекционного процесса проводили *ex juvantibus*, без четкого представления об его этиологии.

На фоне лечения левофлоксацином в дозе 250 мг/сут наблюдалось снижение цитоза до 13 кл./мкл. При повторной МСКТ органов грудной клетки определялась положительная рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания мелкоочаговой диссеминации в верхних отделах легких по серии снимков МСКТ, появились участки инфильтрации в нижнебазальных отделах легких

преимущественно справа с участком треугольной формы основанием, обращенным к плевре (рис. 2). Таким образом, отмечалась положительная динамика лечения пациента на фоне терапии фторхинолонами. Это снова вызвало диспут о возможной туберкулезной этиологии поражения легких и головного мозга.

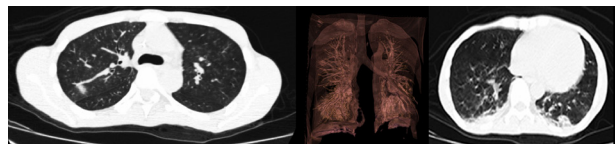


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография легких пациента Г. от 09.10.2014: очаги стали плотнее, часть их рассосалась; видна формирующаяся пневмония в нижнезадних сегментах легких

Fig. 2. Multislice spiral CT of the lungs of 09.10.2014 in patient G.: some of the foci became more dense, some others resorbed; the emerging pneumonia can be visualized in the lower-posterior segments of the lungs

Консилиум врачей склонился к заключению о том, что у пациента все-таки не исключается течение диссеминированного МБТ-негативного туберкулеза легких, осложненного острым туберкулезным менингоэнцефалитом. Реверсия очаговых изменений в легких могла объясняться назначением больному левофлоксацина, оказывающего противомикобактериальное действие. Отсутствие отклонений при диаскинтесте обусловлено проводимой пациенту ИСТ. Отсутствие высева МБТ объяснялось отсутствием деструктивных изменений. Назначена пробная противотуберкулезная терапия по следующей схеме: левофлоксацин 500 мг/сут, рифампицин 300 мг 3 раза в день, пиразинамид 500 мг 2 раза в день, этамбутол 400 мг 2 раза в день, изониазид 10% 5 мл, а также амфотерицин В 50 мг/сут, цимевен 250 мг/сут 2 раза. Указанное лечение больной получал с 10.10.2014 по 30.10.2014. На 2-е сутки назначенной терапии отмечен явный клинический эффект: стабилизация психоневрологической симптоматики, снижение температуры тела до субфебрильной. Осложнений противотуберкулезной терапии не было. Развившееся лекарственное взаимодействие рифампицина и такролимуса (как индукторов цитохрома P450) потребовало коррекции концентрации такролимуса. На фоне проводимой противотуберкулезной терапии в сочетании с цимевеном, сульперазоном в течение месяца у пациента развилась полная редукция клинико-рентгенологической симптоматики, нормализовались температура тела и клинико-лабораторные данные. Неврологический статус полностью восстановился, однако у больного сохранились остаточные изменения в виде нейросенсорной тугоухости (рис. 3). Через 3 месяца от начала клинической манифестации заболевания в посеве бронхоальвеолярного лаважа на плотные питательные среды отмечен рост МБТ, устойчивой к рифампицину и изониазиду. Данная находка вери-

фицировала диагноз туберкулеза и подтвердила правильность избранной тактики лечения пациента.

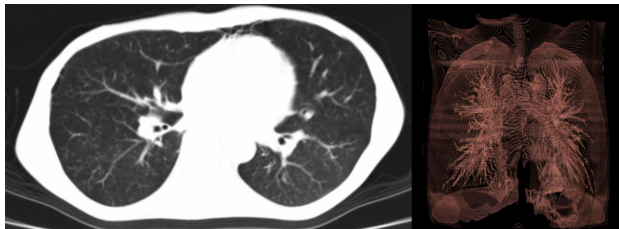


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография легких пациента Г. от 29.10.2014: очаги полностью рассосались, пневмонический инфильтрат отсутствует
Fig. 3. Multislice spiral CT of the lungs of 29.10.2014 in patient G.: the foci have completely resolved, there is no pneumonic infiltration

Обсуждение

Данный случай демонстрирует сложность в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов, находящихся на ИСТ после трансплантации, в связи с атипичностью клинических признаков. Диагноз туберкулеза у больного после трансплантации является сложным, неочевидным и спорным. Выполняемая у этих пациентов ИСТ порой формирует у них морфологический феномен «туберкулез без туберкулеза», при котором микобактериальная инфильтрация тканей присутствует, а классические очажки сформироваться не успевают [8, 9]. Это приводит к отсутствию классической рентгенологической и лабораторной картины заболевания, что может ввести в заблуждение даже опытного врача-фтизиатра,

не знакомого с проблемой посттрансплантационного туберкулеза. Это требует от фтизиатрической службы особого подхода, сочетающего высокую настороженность, превентивный подход, глубокое знание фармакодинамики и фармакокинетики иммуносупрессивных препаратов и их лекарственного взаимодействия с противотуберкулезными препаратами. Назначенная при наличии существенных подозрений комплексная противотуберкулезная, противомикотическая, противовирусная терапия *ex juvantibus*, проводимая с учетом фармакокинетики и фармакодинамики иммуносупрессивных препаратов, дала в нашем случае положительную динамику и позволила спасти пациента до появления возможности однозначно диагностировать возбудителя.

Заключение

Приведенный клинический случай свидетельствует о необходимости особого подхода к диагностике посттрансплантационного туберкулеза. Нет смысла ждать у таких пациентов типичной клиники заболевания. Надо говорить об особом патогенезе посттрансплантационного туберкулеза, который обуславливает иную клинику и иные подходы к диагностике и лечению. Врачи, участвующие в выявлении посттрансплантационного туберкулеза, должны иметь дополнительные познания в данном вопросе. Более смелый подход к диагностике и более широкое назначение терапии *ex juvantibus* могут оказаться оправданными в лечении данной категории пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
CONFLICT OF INTERESTS. Authors declare no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
FINANCING. The study was performed without external funding.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Данные Российской Федерации по туберкулезу. 2016. URL: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=RU&outtype=html&LAN=RU
2. Agarwal S.K., Bhowmik D., Mahajan S., Bagchi S. Impact of type of calcineurin inhibitor on post-transplant tuberculosis: Single-center study from India. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1). PMID:27775825 DOI:10.1111/tid.12626.
3. Al-Mukhaini S.M., Al-Eid H., Alduraibi F., et al. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplantation: incidence before and after expanded isoniazid prophylaxis. *Ann Saudi Med.* 2017;37(2):138–143. PMID:28377543 DOI:10.5144/0256-4947.2017.138
4. Barbouch S., Hajji M., Helal I., et al. Tuberculosis After Renal Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(Suppl 1):200–203. PMID:28260468 DOI:10.6002/ect.mesot2016.P79
5. Edathodu J., Varghese B., Alrajhi A.A., et al. Diagnostic potential of interferon-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(2). PMID:28170135 DOI:10.1111/tid.12675
6. Huaman M.A., Brawley R., Ashkin D. Multidrug-resistant tuberculosis in transplant recipients: Case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(2). PMID:28166377 DOI:10.1111/tid.12672
7. Knoll B.M., Nog R., Wu Y., Dhand A. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis treatment in solid organ transplant candidates. *Infection.* 2017;45(3):335–339. PMID:28276008 DOI:10.1007/s15010-017-1004-5

References

1. World Health Organization. Data of the Russian Federation on tuberculosis. 2016. Available at: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=RU&outtype=html&LAN=RU (In Russian).
2. Agarwal S.K., Bhowmik D., Mahajan S., Bagchi S. Impact of type of calcineurin inhibitor on post-transplant tuberculosis: Single-center study from India. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1). PMID:27775825 DOI:10.1111/tid.12626
3. Al-Mukhaini S.M., Al-Eid H., Alduraibi F., et al. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplantation: incidence before and after expanded isoniazid prophylaxis. *Ann Saudi Med.* 2017;37(2):138–143. PMID:28377543 DOI:10.5144/0256-4947.2017.138
4. Barbouch S., Hajji M., Helal I., et al. Tuberculosis After Renal Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(Suppl 1):200–203. PMID:28260468 DOI:10.6002/ect.mesot2016.P79
5. Edathodu J., Varghese B., Alrajhi A.A., et al. Diagnostic potential of interferon-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(2). PMID:28170135 DOI:10.1111/tid.12675
6. Huaman M.A., Brawley R., Ashkin D. Multidrug-resistant tuberculosis in transplant recipients: Case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(2). PMID:28166377 DOI:10.1111/tid.12672
7. Knoll B.M., Nog R., Wu Y., Dhand A. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis treatment in solid organ transplant candidates. *Infection.* 2017;45(3):335–339. PMID:28276008 DOI:10.1007/s15010-017-1004-5