

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МИЛИАРНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ БЕХТЕРЕВА

Т. Пьянзова¹, кандидат медицинских наук,

М. Примкулова²,

Н. Белоусова², кандидат медицинских наук,

С. Панкратова³, кандидат медицинских наук

¹Кемеровская государственная медицинская академия

²Кемеровский областной клинический

противотуберкулезный диспансер

³Кемеровский областной госпиталь ветеранов войн

E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Представлено наблюдение – развитие милиарного туберкулеза легких у больного с анкилозирующим спондилоартритом (болезнью Бехтерева) на фоне приема инфликсимаба в регионе с высокой распространенностью туберкулеза. Рекомендовано проведение мультиспиральной компьютерной томографии и превентивного противотуберкулезного лечения во всех случаях терапии ингибиторами фактора некроза опухоли- α , независимо от результатов кожных проб и IGRA-тестов.

Ключевые слова: туберкулез, болезнь Бехтерева, антицитокиновая терапия, ингибитор фактора некроза опухоли.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) – хроническое системное воспалительное заболевание, преимущественно поражающее позвоночник и крестцово-подвздошные сочленения; встречается в популяции с частотой 0,1–1,1% [1]. В настоящее время в ревматологическую практику все шире внедряются ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ФНО α), наиболее известным среди которых является инфликсимаб. Накоплен значительный опыт по его применению при лечении пациентов, страдающих АС и болезнью Крона, а также при ревматоидном и псориатическом артрите. Инфликсимаб вводят внутривенно капельно в дозе 5 мг/кг сначала с интервалом 2 и 4 нед, а затем 1 раз в 6–12 нед. Длительность интервала индивидуальна и зависит от активности болезни и наступления обострения. Максимальное действие препарата проявляется после 3 инфузий, продолжение введений необходимо для поддержания достигнутого эффекта. Препарат устраняет ограничения движений в позвоночнике и суставах, связанные с воспалением. Исследования, посвященные применению инфликсимаба у пациентов с АС, подтверждают его высокую эффективность [2–4]. Однако отмечается значительное повышение риска развития инфекционных заболеваний, в частности туберкулеза при антицитокиновой терапии [5, 6]. Указанные исследования проводились в регионах с невысоким распространением туберкулезной инфекции среди населения. Описан также случай развития генерализованного туберкулеза на фоне применения инфликсимаба [7]. В Сибирском федеральном округе и Кемеровской области ситуация по туберкулезу продолжает носить характер эпидемии [8], что может повышать риск развития туберкулеза при проведении антицитокиновой терапии. Приводим клиническое наблюдение,

касающееся развития милиарного туберкулеза легких у больного АС на фоне приема инфликсимаба.

Больной Н., 42 лет, работает на транспортном предприятии, госпитализирован в противотуберкулезный стационар 25.08.11 с диагнозом: милиарный туберкулез легких (МБТ⁺); АС (болезнь Бехтерева) III стадии, сакроилеит IVR стадии с поражением всех отделов позвоночника, двусторонний коксартрит, артрит коленных суставов, правого локтевого сустава; вторичный артроартрит коленных суставов IIR стадии, энтезиты крыльев таза, затылочного бугра; иридоциклит в анамнезе; активность II, функциональная недостаточность II степени; мочекаменная болезнь, хронический калькулезный пиелонефрит, нестабильная ремиссия. Из анамнеза заболевания известно, что пациент туберкулезом ранее не болел, контакт с больным туберкулезом отрицает. Суставной синдром дебютировал в 2001 г. с поражения суставов нижних конечностей на фоне хламидийной инфекции. Пациент получал базисное лечение реактивного артрита сначала сульфасалазином, а затем (в связи с неэффективностью) – метотрексатом в дозе от 7,5 до 20 мг/нед (она менялась в зависимости от активности процесса). С 2007 г. – прогрессирующие заболевания: появился суставной синдром коленных и локтевых суставах с быстрым формированием анкилозов, боли и ограничение в шейном отделе позвоночника, менее выраженные в нижней части спины и тазобедренных суставах. Потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) стала ежедневной, проводилось внутрисуставное введение глюкокортикоидных препаратов. При рентгенологическом исследовании выявлена отрицательная динамика (выраженность сакроилеита увеличилась: в 2008 г. – II стадия, в 2009 г. – IV стадия), что позволило на основании клинических и рентгенологических данных, в соответствии с модифицированными нью-йоркскими критериями поставить диагноз АС. Отменен метотрексат, продолжено лечение НПВП в дозах, превышающих суточные. В течение 2010 г. отмечена отрицательная динамика (ухудшение самочувствия, усиление суставного синдрома, боли в спине и шейном отделе, рецидивировал синовит коленных и локтевых суставов), в связи с чем назначен инфликсимаб. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) в 2 проекциях (апрель 2011 г.) патологии не выявлено. Иммунологический квантифероновый тест (Quantiferon-TB Gold IT) был отрицательным, проба Манту и консультация фтизиатра не проводились. В ходе лечения инфликсимабом осуществлено 4 введения; последняя инъекция – 25.07.11. Суставной синдром купирован полностью.

В июне 2011 г. пациент стал отмечать ухудшение состояния (нарастание слабости, снижение аппетита и массы тела на 10 кг за 2 мес). С августа 2011 г. – гипертермия до 39°C, ухудшение слуха и зрения. При дообследовании на обзорной рентгенограмме ОГК от 22.08.11 по всем легочным полям обнаружены множественные монормфные мелкоочаговые тени до 2 мм (рис. 1). После осмотра фтизиатра больной переведен в противотуберкулезный диспансер. При поступлении состояние расценивалось как тяжелое за счет синдрома интоксикации. Окраска кожных

покровов физиологическая, отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 106 в минуту, АД 90/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпировались. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Общий анализ крови от 23.08.11: Нб 115 г/л; л. $6,3 \cdot 10^9$ /л; э. 2%; п. 6%; с. 59%; лимф. 27%; мон. 6%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 41 мм/ч. Общий анализ мочи: цвет – желтый; реакция – кислая; отн. плотность – 1,013; белок – 0,5 г/л; сахар – 0; лейкоциты – 2–3 в поле зрения; эритроциты – 40–45; эпителий – 2–3 в поле зрения. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты $14,0 \cdot 10^6$ /л; эритроциты – $38,0 \cdot 10^6$ /л; гиалиновые цилиндры – $6,5 \cdot 10^6$ /л. Биохимический анализ крови: билирубин – 14,0 мкмоль/л; аспаратаминотрансфераза – 39 МЕ; аланинаминотрансфераза – 28 МЕ; мочевина – 6,4 ммоль/л; креатинин – 120 мкмоль/л; общий белок – 57 г/л; сахар – 4,7 г/л; фибриноген – 3,77 г/л. В мокроте методом люминесцентной микроскопии обнаружены кислотоустойчивые бактерии (+), посев мокроты на твердые питательные среды дал рост *Mycobacterium tuberculosis* >100 колоний. Лекарственная чувствительность возбудителя при определении методом абсолютных концентраций сохранена. При фибробронхоскопии обнаружен посттуберкулезный рубцовый стеноз левого главного бронха I степени.

С учетом жалоб на снижение слуха и зрения, гипертонию, а также рентгенологической картиной милиарного туберкулеза легких и ограничения подвижности в шейном отделе позвоночника проведена люмбальная пункция для исключения туберкулезного менингита. В ликворе воспалительных изменений не определялось. По результатам анализа ликвора и клиническим данным менингит исключен. Начато лечение по I режиму химиотерапии, однако из-за появления эпилептиформной реакции на фоне приема изониазида и значительного усиления суставного синдрома

при приеме пиразинамида пациент переведен на индивидуальный режим лечения (рифампицин – 0,6 г; этамбутол – 1,2 г; моксифлоксацин – 0,4 г; канамицин – 1,0 г; парааминосалициловая кислота – 8,0 г). В дальнейшем канамицин из схемы лечения исключен в связи с нарастанием уремии и выявлением мембранозного гломерулонефрита, подтвержденного гистологически. Синдром интоксикации купирован через 4 мес от начала противотуберкулезного лечения, прекращение бактериовыделения подтверждено (мазок и посев мокроты) через 2 мес. В эти же сроки отмечена положительная рентгенологическая динамика, а через полгода определялось полное рассасывание очагов (рис. 2). В результате курса химиотерапии (11 мес) достигнуто клиническое излечение, пациент переведен в III группу диспансерного учета, трудоспособность его восстановлена. Суставной синдром в дальнейшем рецидивировал, в связи с чем возобновлен прием НПВП в больших дозах.

Данный пример наглядно демонстрирует, что даже при проведении до назначения терапии инфликсимабом рентгенологического исследования ОГК невозможно предотвратить развитие остро прогрессирующего туберкулеза, прогноз которого сомнителен. В регионах с высоким уровнем распространенности туберкулеза целесообразно проводить превентивное лечение туберкулеза во всех случаях терапии ингибиторами ФНОα независимо от результатов кожных проб и IGRA-тестов (проба Манту, Диаскин-тест, квантифероновый тест). До начала антицитокиновой терапии необходима компьютерная томография ОГК.

Противотуберкулезное лечение у данного пациента явилось трудной задачей в связи с тяжелой сопутствующей патологией. Благоприятный исход терапии стал возможен благодаря быстрой диагностике туберкулеза, высокой приверженности пациента лечению, а также сохранению лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к препаратам, которые использовались в стартовой терапии заболевания. Последний фактор, вероятно, имел решающее значение, однако в случае развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при назначении эмпирического



Рис. 1. Рентгенограмма ОГК больного Н. на момент выявления туберкулеза

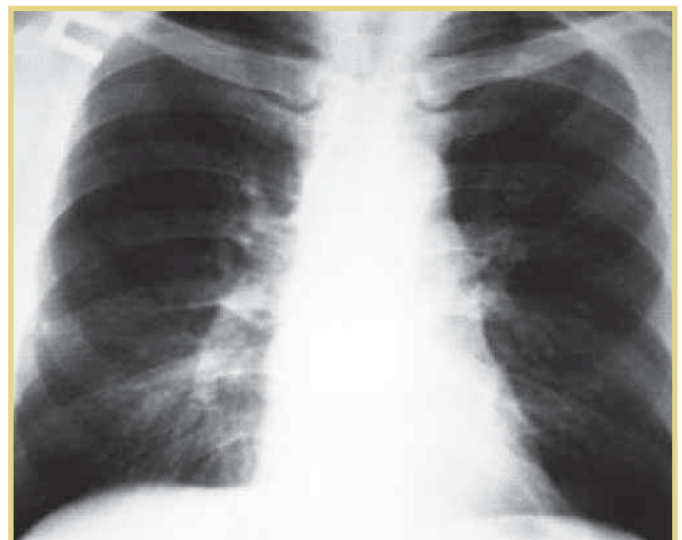


Рис. 2. То же наблюдение. Рентгенограмма ОГК через 6 мес противотуберкулезной терапии

режима химиотерапии высока вероятность летального исхода остро прогрессирующих форм на фоне антицитокиновой терапии. В связи с этим весьма актуальным становится вопрос об использовании молекулярно-генетических методов как для подтверждения диагноза туберкулеза, так и для экспресс-диагностики множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* для более раннего назначения адекватной терапии туберкулеза с учетом спектра лекарственной чувствительности возбудителя.

Литература

1. Saraux A., Guides C., Allain J. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. *Societe de Reumatologie de l'Ouest*. // *J. Rheum.* – 1999; 26: 2622–7.
2. Каратеев Д.Е. Вопросы безопасности терапии ингибиторами ФНО α // *Соврем. ревматология*. – 2009; 3: 33–8.
3. Мезенова Т.В., Тюрин В.П., Давидьян С.Ю. и др. Сравнительная эффективность инфликсимаба и адалимумаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом // *Научно-практ. ревматол.* – 2012; 2: 25–30.
4. Baraliakos X., Listing J., Brandt J. et al. Persistent clinical response to the anti TNF- α antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years // *Rheumatology*. – 2005; 44: 670–6.
5. Dixon W., Hyrich K., Watson K. et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010; 69 (3): 522–8.
6. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. The three-year prospective french research axed on tolerance of biotherapies registry // *Arthr. Rheum.* – 2009; 60 (7): 1884–94.
7. Некрасов Е.В., Стрелис А.К., Янова Г.В. и др. Случай генерализованного туберкулеза на фоне приема препарата инфликсимаба (Ремикейд) у больного с болезнью Бехтерева // *Туберкулез и болезни легких*. – 2009; 8: 56–60.
8. Краснов В.А., Чернышев В.М., Стрельченко О.В. и др. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулезу в субъектах Сибирского Федерального округа // *Туберкулез и болезни легких*. – 2012; 10: 8–14.

A CASE OF MILIARY TUBERCULOSIS DEVELOPMENT IN A PATIENT WITH BEKHTEREV'S DISEASE

T. Pyanzova¹, Candidate of Medical Sciences; **M. Primkulova**²; **N. Belousova**², Candidate of Medical Sciences; **S. Pankratova**³, Candidate of Medical Sciences

¹Kemerovo State Medical Academy

²Kemerovo Regional Clinical Tuberculosis Dispensary

³Kemerovo Regional Hospital for War Veterans

The paper describes a case of miliary pulmonary tuberculosis development in an infliximab-treated patient with ankylosing spondyloarthritis (Bekhterev's disease) in a high tuberculosis incidence area. Multislice spiral computed tomography and preventive antituberculosis treatment are recommended in all cases of therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors irrespective of the results of skin and IGRA tests.

Key words: tuberculosis, Bekhterev's disease, anticytokine therapy, tumor necrosis factor- α inhibitor.