

# Туберкулезный бронхиолит у пациента с неблагоприятными побочными реакциями на изониазид и феназид: клиническое наблюдение

А.Л. Чужов<sup>1</sup>, П.В. Гаврилов<sup>2</sup>, В.В. Козлов<sup>1</sup>, Д.Ю. Алексеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Tuberculous bronchiolitis in a patient with adverse reactions to isoniazid and fenazid: a case report

A.L. Chuzhov<sup>1</sup>, P.V. Gavrilov<sup>2</sup>, V.V. Kozlov<sup>1</sup>, D.Y. Alekseev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Petrogradsky and Primorsky districts TB dispensary N 3, St. Petersburg

<sup>2</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2016 г.

### Резюме

Ограниченный изолированный бронхиолит не относится к типичным проявлениям туберкулезной инфекции в легких. Представлен случай туберкулезного бронхиолита у пациента 30 лет, лечение которого было осложнено развитием неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

**Ключевые слова:** бронхиолит, туберкулез легких, неблагоприятные побочные реакции на противотуберкулезные препараты

### Summary

Limited isolated bronchiolitis does not apply to the typical manifestations of tuberculosis infection in the lungs. We report the case of a 30-year-old male with a tuberculous bronchiolitis and reactions to anti-tuberculosis drugs.

**Keywords:** bronchiolitis, pulmonary tuberculosis, drug adverse reactions

### Введение

В современных классификациях туберкулеза органов дыхания туберкулезный бронхиолит как самостоятельная клиническая форма отсутствует. В то же время, если обратиться к трудам основателей фтизиатрии как научной дисциплины, так было не всегда. Выдающийся представитель немецкой фтизиатрической школы Вильгельм Нейман в своей классификации туберкулеза в группе бронхиальных форм (группа III)

предусмотрел туберкулезный капиллярный бронхит или бронхиолит (*bronchitis capillaris tuberculosa*) [1].

Бронхиолы — конечные ветви бронхиального дерева. Это непосредственно следующая за дольковыми бронхами генерация, переходящая в альвеолярные ходы легких. Их диаметр не превышает 1 мм. Бронхиолы не содержат хрящевую ткань, но имеют гладкомышечные клетки. Функция бронхиол — распределение воздушного потока и регуляция его объема. Такие особенности строения и функции делают

их особенно уязвимыми в случае развития обструктивных реакций.

В норме бронхиолы при КТ-исследовании не визуализируются. Изображение бронхиол может быть получено в случае заполнения их просвета патологическим содержимым (слизь, гной, жидкость), утолщения их стенок или расширения просвета (бронхиолоэктазы). «Дерево в почках» (англ. *tree-in-bud sign*) — радиологический симптом поражения бронхиол: периферические центрилобулярные разветвленные Y- или V-образные структуры шириной 1–2 мм с хорошо очерченными узелками 2–4 мм в диаметре на концах на расстоянии 3–5 мм от границы легкого [2, 3].

**Больной Д.**, 30 лет, был направлен в МПППТД № 3 по флюоропатологии от 03.06.2016 г. Жалоб не предъявляет. Ранее туберкулезом не болел. ФЛГ выполнял нерегулярно. Последнее ФЛГ обследование в 2014 г.: кадр не представлен, со слов — без патологии. Аллергологический анамнез без особенностей. Не курит.

Микроскопия мокроты (16.06.2016 г., 17.06.2016 г.): КУМ не обнаружены.

При дополнительном обследовании на обзорной рентгенограмме от 14.06.2016 г. и линейных томограммах от 21.06.2016 г. в проекции S<sub>1-2</sub> правого легкого визуализируются очаги однородной структуры в групповом расположении.

При фибробронхоскопии от 27.06.2016 г. выявляется диффузная атрофия слизистой оболочки бронхов.

Функция внешнего дыхания от 28.06.2016 г.: ЖЕЛ, показатели проходимости дыхательных путей в пределах нормы.

Сатурация кислорода периферической крови (SpO<sub>2</sub>) — 98%.

Клинический анализ крови, биохимический анализ сыворотки, общий анализ мочи: показатели в пределах нормы.

Форма 50 (–). Вирусный гепатит В (–). Вирусный гепатит С (–). Микрореакция на сифилис (–).

Реакция Манту r=17 мм. Диаскинтест r=17 мм (17.06.2016 г.).

Консультация офтальмолога: прием этамбутола не противопоказан.

Больной взят на диспансерный учет по III группе и 27.06.2016 г. госпитализирован в дневной стационар МПППТД № 3 с диагнозом: очаговый туберкулез верхней доли правого легкого. МБТ (–). 27.06.2016 г. начато этиотропное лечение в соответствии с III РПХТ (H, R, Z, E). Также больной получал инъекции витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> и C. Лечащие врачи — Б.Р. Поливода, А.Л. Чужов.

На 11-й день противотуберкулезной терапии (08.07.2016 г.) больной почувствовал резкую слабость, появилась сыпь на коже груди и конечностей, лихорадка до 40 °С. Врач скорой помощи расценил состояние как проявление острого инфекционного процесса, и больной был госпитализирован в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина. Лечение в стационаре включало гормонотерапию (преднизолон в курсовой

дозе 240 мг), антигистаминную (супрастин), дезинтоксикационную терапию (солевые растворы, тиосульфат натрия), активированный уголь, омепразол. Выписан из стационара 11.07.2016 г. с диагнозом: острая вирусная инфекция средней степени тяжести. Медикаментозная токсидермия на противотуберкулезные препараты.

Противотуберкулезная терапия была отменена. К 19.07.2016 г. состояние больного нормализовалось. С учетом высокой вероятности повторения неблагоприятной реакции на противотуберкулезные препараты далее больному эти препараты назначали последовательно. 20.07.2016 г. пациенту внутримышечно был введен раствор изониазида 10% 6,0 мл. Через 4 ч появились жалобы на резкую головную боль, озноб, першение в горле. К вечеру лихорадка до 39,8 °С. На следующий день на приеме: жалобы на головную боль, боли в левой стороне тела (слабо локализованные), температура тела 37,7 °С, пульс 78 в минуту, АД 103/64 мм рт. ст. Изониазид отменен. В дальнейшем при назначении иных противотуберкулезных препаратов никаких проблем не возникло и к 08.08.2016 г. больной получал три противотуберкулезных препарата (R, Z, E) с хорошей их переносимостью в средних терапевтических дозах.

При попытке 10.08.2016 г. добавить в лечение феназид как препарат линии ГИНК, через 3 ч после приема 1 таблетки повторилась неблагоприятная реакция, подобная наблюдавшаяся ранее, но с меньшей выраженностью симптоматики (лихорадка до 38,5 °С). Феназид отменен. Установлен диагноз: неблагоприятные побочные реакции (тип В) на изониазид и феназид от 08.07.2016 г., 20.07.2016 г., 10.08.2016 г.

18.08.2016 г. выполнена кожная аллергопроба на канамидин: проба положительная, канамидин противопоказан.

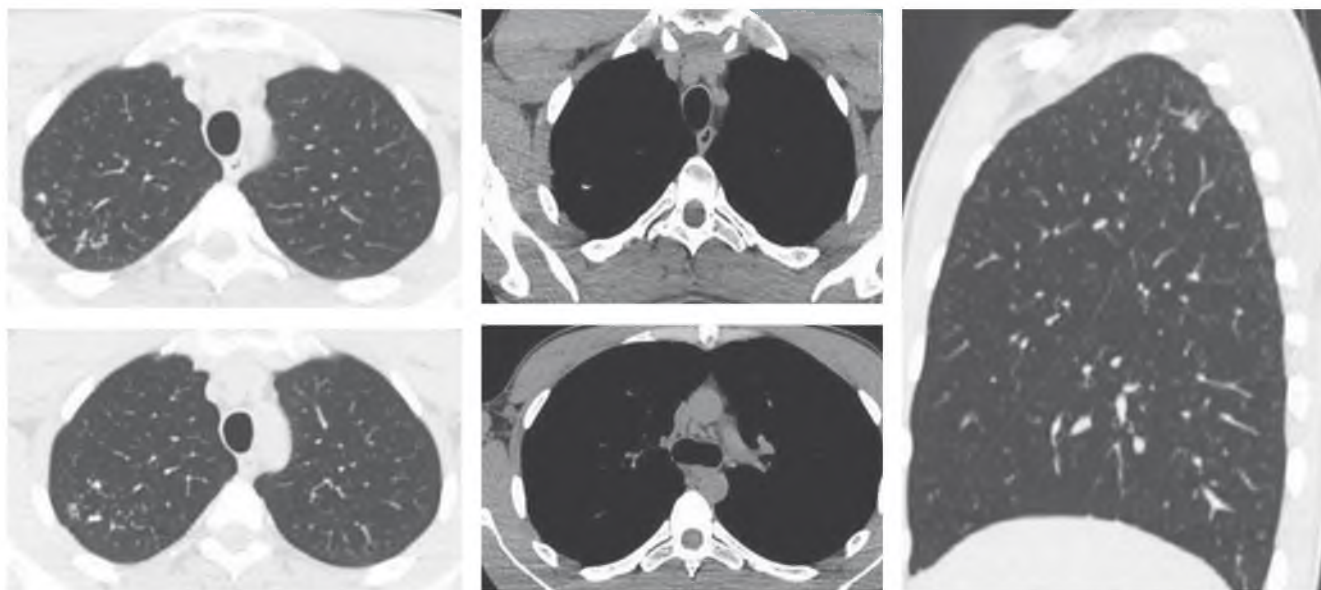
С 24.08.2016 г. назначен левофлоксацин, переносимость удовлетворительная.

В клиническом анализе крови от 25.08.2016 г.: лейкопения (2,9×10<sup>9</sup>/л), лимфоцитоз (48%). Показатели предыдущих исследований в пределах нормы.

**МСКТ № 4291 (26.08.2016 г.):** в S<sub>2</sub> правого легкого на фоне фиброзных изменений и единичных кальцинатов, субплеврально визуализируются множественные мелкие очаги, связанные с дистальными отделами бронхов с расположением по типу «дерева в почках» (скиалогический признак бронхиолита); в остальных отделах легких очагов и инфильтрации не определяется; визуализируются множественные внутригрудные лимфатические узлы верхней паратрахеальной и бифуркационной групп с максимальными размерами 7×12 мм (рисунок).

Заключение: КТ-признаки бронхиолита (этиология?) S<sub>2</sub> правого легкого на фоне кальцинатов и пневмофиброза. Рекомендована этиологическая верификация.

При осмотре 30.08.2016 г. у больного выявлено двустороннее увеличение подмышечных лимфатических узлов овальной формы, мягко-эластичной консистенции, безболезненные и не спаянные между собой и с кожей. Повторное исследование периферической крови в тот же день: нарастание лейкопении (2,7×10<sup>9</sup>/л) и лимфоцитоз (56,4%). Состояние расценено как неблагоприятная



**Рисунок.** Больной Д. МСКТ органов грудной клетки: субплеврально визуализируются множественные мелкие очаги, связанные с дистальными отделами бронхов («дерево в почках» — скиалогический признак бронхиолита)

побочная реакция на противотуберкулезные препараты. Противотуберкулезная терапия отменена, назначена гормонотерапия (преднизолон в суточной дозе 15 мг на 14 дней) с последующим КТ контролем.

МСКТ № 932-9202 (15.09.2016 г.): в верхней доле правого легкого на фоне фиброзной трансформации легочного рисунка определяются множественные плотные очаги и кальцинаты; увеличенные бифуркационные, паратрахеальные, парааортальные, аксиллярные лимфатические узлы; без существенной динамики по сравнению с СКТ от 26.08.2016 г.

06.09.2016 г. получен результат посева мокроты № 31954 от 30.06.2016 г.: выделена культура МБТ (20 КОЕ); чувствительность к противотуберкулезным препаратам сохранена.

Больной выписан для продолжения лечения в условиях круглосуточного стационара с диагнозом: очаговый туберкулез верхней доли правого легкого. МБТ (+). Аллергологический анамнез: неблагоприятные побочные реакции (тип В) на изониазид и феназид от 08.07.2016 г., 20.07.2016 г., 10.08.2016 г.; положительная кожная аллергопроба на канамицин от 18.08.2016 г.: канамицин противопоказан.

## Заключение

Вильгельм Нейман описал распространенные поражения бронхиол при туберкулезе на основании патологоанатомических вскрытий больных, скончавшихся на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности в течение 3–4 дней. Эти случаи он трактовал как развитие острого милиарного туберкулеза по асфиксическому типу как у изначально совершенно здоровых инфицированных МБТ людей, так и у исто-

щенных туберкулезных больных, чаще — у перенесших торакопластику [1].

В настоящее время многослойная компьютерная томография высокого разрешения позволяет визуализировать поражение бронхиол при развитии туберкулезной инфекции. Помимо более типичных для туберкулеза изменений, подобная КТ-картина может выявляться при бронхогенном распространении туберкулезного процесса и может быть обнаружена у 72% пациентов с активным туберкулезом [4]. Однако ограниченный изолированный бронхиолит не относится к типичным проявлениям туберкулезной инфекции в легких. Следует помнить, что подобное поражение может иметь различную этиологию (неспецифическое воспаление, туберкулез, микобактериоз, грибковые поражения). Наличие кальцинатов в зоне патологических изменений также не может служить объективным критерием туберкулезного процесса, так как возможно сочетание последствий ранее перенесенного туберкулеза и свежего воспалительного процесса другой этиологии. Единственным объективным критерием служит выделение возбудителя из мокроты (у данного пациента МБТ выделена методом посева) [5]. Особенности такого характера повреждения, вероятно, скрываются в индивидуальной реактивности организма больного на внедрение, размножение и биологическую активность *M. tuberculosis* [6].

Определенную роль в патогенезе может играть недавно обнаруженный некротизирующий туберкулезный токсин (*tuberculosis necrotizing toxin*) [7]. Также гиперчувствительность у данного пациента проявилась по отношению к противотуберкулезным препа-



ратам линии ГИНК — изониазиду, феназиду и антибиотику из группы аминогликозидов канамицину.

Подобная реакция организма на туберкулезную инфекцию не может быть признана оптимальной, так как мы имеем дело с гиперчувствительностью, несущей повреждение структурам бронхиального дерева и не имеющей перспектив эффективности. У такого больного в случае неблагоприятного течения нельзя исключить развития и более распространенного процесса по типу бронхопневмонии Неймана. Простой прагматический подход склоняет нас сделать акцент при лечении данного пациента на методах, способствующих быстрой ликвидации патоморфологической основы и, соответственно, бактериовыделения [8]. Это методы неспецифической десенсибилизации, а по возможности и специфической.

Контроль над подобными избыточными реакциями иммунитета Р. Меджитов<sup>1</sup> рассматривает в качестве перспективного подхода в лечении опасных инфекций, которые не всегда успешно лечатся и еще не могут быть предотвращены с помощью вакцин. Он называет его «стратегией толерантности» [9]. Один из путей реализации этого подхода связан с применением при туберкулезе методов иммунокоррекции на основе модифицированных дендритных клеток, полученных из собственных моноцитов больного (*monocyte derived dendritic cells*). Целесообразность применения этих методов при туберкулезном бронхопневмоните обусловлена участием дендритных клеток в инициации Th1-ориентированного иммунного ответа, в частности влияние на экспрессию такого важного для полноценного гранулематозного воспаления цитокина, как ФНО- $\alpha$  [10].

## Список литературы

1. Neumann W. Die Klinik der Tuberkulose Erwachsener. — Wien: Julius Springer Verlag, 1930. — Vol. 110. — P. 244–245.
2. Тюрин И.Е. Дифференциальная диагностика очаговых изменений в легких при тонкослойной компьютерной томографии // Пульмонология и аллергология. — 2009. — № 4. — С. 2–7. Tyurin I.E. Differentsial'naya diagnostika ochagovykh izmenenii v legkikh pri tonkosloinoi komp'yuternoj tomografii // Pul'monologiya i allergologiya. — 2009. — N 4. — S. 2–7.
3. Eisenhuber E. The Tree-in-Bud Sign // Radiology. — 2002. — Mar; Vol. 222 (3). — P. 771–772.
4. Hatipoğlu O.N., Osmalı E., Manisalı M., Uçan E.S., Balcı P., Akkoçlu A., Akpınar O., Karlıkaya C., Yüksel C. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis // Thorax. — 1996. — Apr; Vol. 51 (4). — P. 397–402.
5. Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Ариэль Б.М. и др. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза // Медицинский альянс. — 2014. — № 3. — С. 39–58. Skorniyakov S.N., Shul'gina M.V., Ariel' B.M. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po etiologicheskoi diagnostike tuberkuleza // Meditsinskii al'yans. — 2014. — N 3. — S. 39–58.
6. Иванова О.Г., Мордык А.В., Батищева Т.Л., Руднева С.Н. Предикторы неблагоприятного течения и исходов инфильтративного туберкулеза легких // Медицинский альянс. — 2014. — № 3. — С. 19–24. Ivanova O.G., Mordyk A.V., Batishcheva T.L., Rudneva S.N. Prediktory neblagopriyatnogo techeniya i iskhodov infiltrativnogo tuberkuleza legkikh // Meditsinskii al'yans. — 2014. — N 3. — S. 19–24.
7. Niederweis M. The tuberculosis necrotizing toxin // Tuberculosis 2016: Interdisciplinary research on tuberculosis and pathogenic mycobacteria: EMBO conference September 19–23, 2016. — Paris, 2016. — P. 36.
8. Павлова М.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Яблонский П.К. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 12. — С. 61–67. Pavlova M.V., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V., Chernokhaeva I.V., Archakova L.I., Yablonskiy P.K. Effektivnost' kompleksnoi terapii i vozmozhnye nezhelatel'nye reaksii pri lechenii tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoichivost'yu vozбудitelya // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2015. — N 12. — S. 61–67.
9. Medzhitov R., Schneider D.S., Soares M.P. Disease tolerance as a defense strategy // Science. — 2012. — Feb; Vol. 24, N 335 (6071). — P. 936–941. doi: 10.1126/science.1214935.
10. Mihret A. The role of dendritic cells in Mycobacterium tuberculosis infection // Virulence. — 2012. — Nov; Vol. 15, N 3 (7). — P. 654–659. PMID: 23154283.

Поступила в редакцию 28.11.2016 г.

## Сведения об авторах:

Чужов Александр Львович — кандидат медицинских наук, заведующий 4-м отделением с дневным стационаром (стационаром на дому) СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3», 197343, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16 лит. А; e-mail: ptd3@zdrav.spb.ru chuzhov@mail.ru;

<sup>1</sup> Меджитов Руслан (*Medzhitov Ruslan*) — профессор Школы медицины Йельского университета, считается ведущим мировым иммунологом. Открытие им у человека Toll-подобного рецептора у человека блестяще подтвердило гипотезу Ч. Джейнуэя и было отмечено в пресс-релизе Нобелевского комитета в 2011 г.

*Гаврилов Павел Владимирович* — кандидат медицинских наук, заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; доцент НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий СПбГУ, член Европейского общества радиологов;

*Козлов Вадим Валентинович* — главный врач СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3», 197343, Санкт-Петербург, ул. Студенческая, д. 16 лит. А; e-mail: ptd3@zdrav.spb.ru;

*Алексеев Дмитрий Юрьевич* — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3», 197343, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16 лит. А; e-mail: ptd3@zdrav.spb.ru.

 **Диаскинтест®**

 **Generium**  
Pharmaceutical



## ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)

### ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития ( $p < 0,05$ ).\*

### ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

Специфичность теста составляет 90–100% ( $p < 0,05$ ).\*

**Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.**

\* Статья «Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2009, №2, с. 1–8.

На правах некоммерческой рекламы

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», 123317, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10  
тел./факс +7 (495) 988-47-94