

УДК 616.24-008

Полостная форма микобактериоза легких. Трудности дифференциальной диагностики

Д.В. Каростик¹, П.В. Гаврилов^{1,2}, Л.И. Арчакова^{1,2}, Н.С. Соловьева¹,
Е.А. Торкатюк^{1,2}, А.И. Анисимова¹, О.М. Колесниченко¹, М.В. Павлова¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

Cavitary pulmonary nontuberculous mycobacteriosis. Difficulties in the differential diagnosis

D. Karostik¹, P. Gavrilo^{1,2}, L. Archakova^{1,2}, N. Solovieva¹, E. Torkatiuk^{1,2},
A. Anisimova¹, O. Kolesnichenko¹, M. Pavlova¹

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

В настоящее время во всем мире отмечается рост заболеваемости микобактериозом. Растущий интерес к этой проблеме обусловлен, прежде всего, безусловным ростом числа пациентов с микробиологически подтвержденным диагнозом микобактериоза. Диагностика данного заболевания значительно затруднена из-за отсутствия характерного симптомокомплекса. Цель исследования: демонстрация случая микобактериоза легких и трудности дифференциальной диагностики фиброзно-кавернозной формы туберкулеза с полостной формой заболевания, вызванного нетуберкулезными микобактериями (НТМБ). **Результаты исследования.** Представлено клиническое наблюдение женщины 40 лет, длительно получающей противотуберкулезную терапию по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза верхней доли левого легкого (МБТ–), с впоследствии верифицированным диагнозом полостной формы микобактериоза легкого, вызванного *M. chelonae*. **Заключение.** Таким образом, проанализировав данное клиническое наблюдение, можно сказать, что одна из основных причин трудности диагностики микобактериоза органов дыхания, в том числе вызванного *M. chelonae*, связана

со схожестью клинико-рентгенологической картины с туберкулезом. Также стоит отметить несовершенство диагностики, обусловленное сложностями выявления и видовой идентификации НТМБ.

Ключевые слова: микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, *Mycobacterium chelonae*, полостная форма, туберкулез, лекарственная устойчивость

Summary

Nowadays the morbidity rate of nontuberculous mycobacteriosis is rising worldwide. The growing number of patients with microbiologically confirmed diagnosis of nontuberculous mycobacteriosis causes the increasing interest in the problem. The diagnostic of this illness is a real challenge due to the absence of a typical disease pattern. Objective. A case study will help to demonstrate pulmonary mycobacteriosis caused by *Mycobacterium chelonae* (*M. chelonae*) and to show the difficulties in the differential diagnosis between fibrocavitary tuberculosis and cavitary nontuberculous mycobacterial lung disease. **Results.** The clinical observation of a 40-year-old female, who has been long-term treated against fibrocavitary tuberculosis of the left upper lobe, is made. Subsequently

M. chelonae lung disease was verified. **Conclusion.** As a result of this clinical case's analysis, we can say that one of the main difficulties in diagnosing nontuberculous mycobacteriosis (incl. caused by *M. chelonae*) is the clinical and radiological similarities with pulmonary tuberculosis. Further errors in the diagnosis are caused by the compli-

cated detection and identification of nontuberculous mycobacterias (species).

Keywords: mycobacteriosis, nontuberculous mycobacteria, *Mycobacterium chelonae*, cavitary form, tuberculosis, drug resistance

Введение

В настоящее время во всем мире отмечается рост заболеваемости микобактериозом [1, 2]. Растущий интерес к этой проблеме обусловлен, прежде всего, безусловным ростом числа пациентов с микробиологически подтвержденным диагнозом микобактериоза. Это связано с появлением современных, более точных и совершенных диагностических методов идентификации микобактерий до вида, большей осведомленностью о заболевании, а также с ежегодным ростом числа людей, входящих в группы риска по развитию заболевания (пациенты с ВИЧ-инфекцией, пациенты после трансплантации органов, лица с хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазами, муковисцидозом, получающие иммуносупрессивную терапию и др.). Именно среди подобных больных с сопутствующей патологией наиболее распространены микобактериозы [3, 4].

Диагностика данного заболевания значительно затруднена из-за отсутствия характерного симптомокомплекса. Клиническая картина микобактериоза легких обычно неотличима от таковой при различных хронических заболеваниях органов дыхания и туберкулезе. Отсутствуют также характерные рентгенологические и гистоморфологические признаки заболевания. Вследствие этого, а также при обнаружении в мокроте кислотоустойчивых микобактерий больные микобактериозами зачастую оказываются во фтизиатрических учреждениях, подвергаясь высокому риску инфицирования микобактерией туберкулеза (МБТ). Таким образом, в настоящее время «золотым стандартом» верификации микобактериоза является культуральная диагностика. В Российской Федерации дифференцирование нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) от МБТ доступно только бактериологическим лабораториям фтизиатрической службы, а видовая идентификация НТМБ — только референс-лабораториям регионального уровня или научно-исследовательских институтов [5–9].

Официальных данных о распространенности НТМБ в России на данный момент нет, так как они считаются с эпидемиологической точки зрения безопасными и не подлежат обязательной регистрации. На сегодняшний день не разработана нормативная и

клинико-экспертная база по микобактериозам. Также отсутствуют национальные протоколы лабораторной диагностики, тактики и длительности лечения больных [5, 10, 11].

Mycobacterium chelonae относится к быстрорастущим НТМБ и отличается широким спектром лекарственной устойчивости [12]. В основном данный микроорганизм вызывает инфекции кожи, костей и мягких тканей (как правило, в результате травм или инвазивных манипуляций), однако в очень редких случаях может вызывать поражение респираторного тракта [13]. При этом нельзя сказать, что легочная форма характерна для какой-то определенной территории — по всему миру выявляются лишь спорадические случаи данного микобактериоза [14]. Как уже было сказано ранее, клинико-рентгенологическая картина микобактериоза, в том числе вызванного *M. chelonae*, трудноотличима от таковой при туберкулезе. Наиболее часто преобладающими рентгенологическими паттернами при микобактериозном поражении являются очаги в легких в сочетании с бронхоэктазами и полости в легких с фиброзным компонентом. При этом по данным литературы в отношении *M. chelonae*-инфекции в большей степени преобладают бронхоэктазы, очаговые элементы и участки консолидации, в то время как полости не характерны [15].

Цель исследования

Демонстрация случая микобактериоза легких, трудности дифференциальной диагностики фиброзно-кавернозной формы туберкулеза с полостной формой заболевания, вызванного нетуберкулезными микобактериями.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ш., женщина 40 лет, обратилась в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в 2017 г. для подтверждения диагноза «фиброзно-кавернозный туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью». Пациентка жаловалась на редкий непродуктивный кашель, боли в грудной клетке слева. Из анамнеза жизни известно, что больная не курила, алкоголем не злоупотребляла, наркологический анамнез не отягощен. По профессии — юрист. Из сопутствующей патологии: венозная мальформация в области полушария мозжечка справа

(от 22.09.2005); диффузный геморрагический гастрит с «острыми» язвами антрального отдела (НПВС-гастропатия); разрыв кисты правого яичника, лапароскопическая резекция правого яичника (в 2000 г.).

Согласно данным анамнеза изменения в легких выявлены при проведении планового флюорографического осмотра (ФЛГ) в 2012 г. в районной поликлинике, где был выявлен инфильтрат в верхней доле левого легкого, до этого ФЛГ-обследование проходила регулярно. Предыдущее — от 2010 г., без патологии.

В рамках дообследования была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой выявлены изменения в виде инфильтратов с полостями распада в верхней доле слева и очагов отсева в окружающей легочной ткани. При трехкратном исследовании мокроты кислотоустойчивые микобактерии не выявлены. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РТ) ДНК микобактерий туберкулезного комплекса не обнаружены. Пациентка консультирована фтизиатром по месту жительства, установлен

диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(-); 1А группа диспансерного учета.

Пациентка получала противотуберкулезную терапию четырьмя препаратами первого ряда на фоне симптоматической и патогенетической терапии.

Спустя 12 мес после начала противотуберкулезной терапии существенной рентгенологической динамики не отмечено, наблюдалось незначительное истончение стенок полостей.

Коллегиально было выдвинуто предположение о множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, вследствие чего пациентка была переведена на IV режим химиотерапии. При этом туберкулез так и не был этиологически подтвержден. За период дальнейшего наблюдения продолжительностью 3 года клинического улучшения не наступило. Был проведен основной курс лечения, а также пациентка получала сезонные курсы химиопрофилактики. От оперативного лечения больная отказалась.

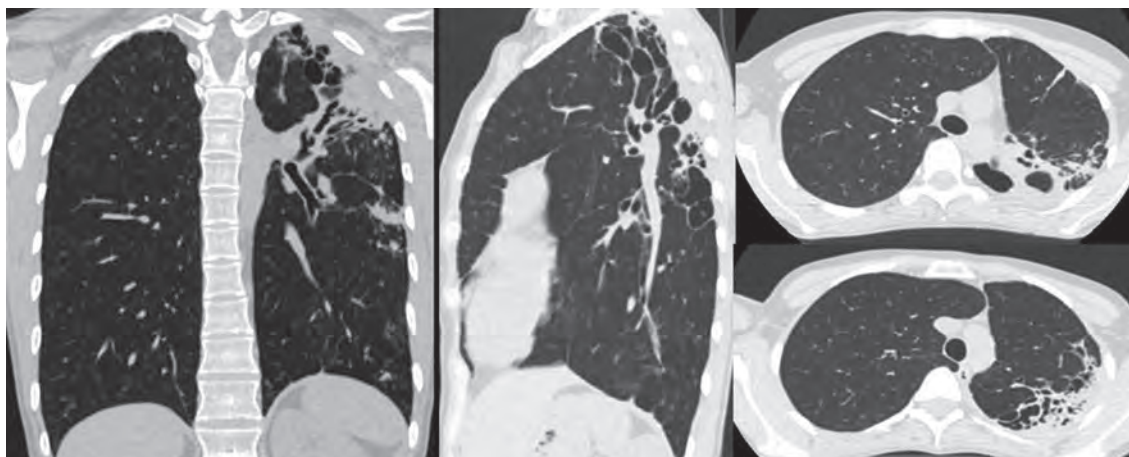


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки Ш. при выявлении (2012 г.), легочное окно. Верхняя доля левого легкого уменьшена в объеме. В S1-2,6 левого легкого определяется система полостей с неравномерно утолщенными стенками и очагами отсева в окружающей легочной ткани

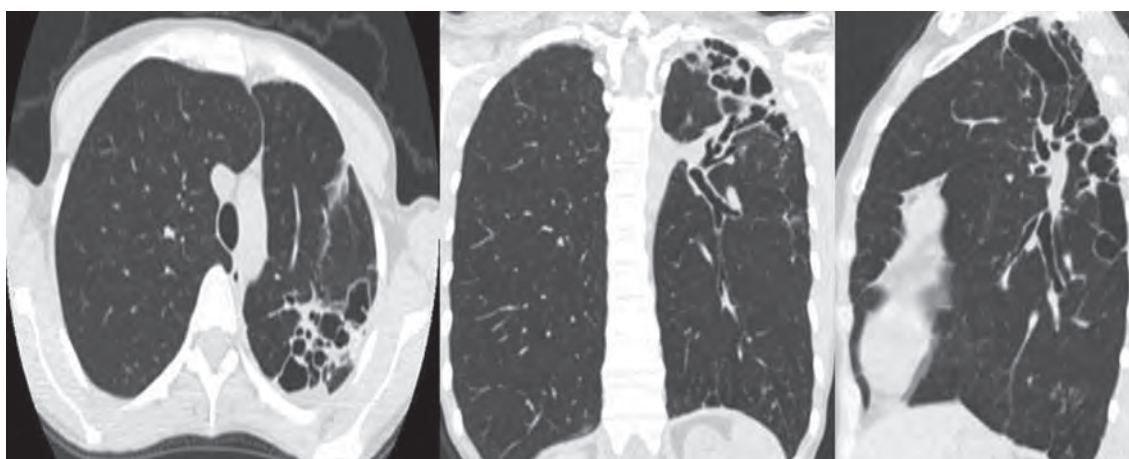


Рис. 2. Контрольная компьютерная томограмма органов грудной клетки спустя 12 мес на фоне противотуберкулезного лечения (2013 г.) — легочное окно. В S1-2,6 левого легкого сохраняется система полостей с частичным уменьшением стенок полостей

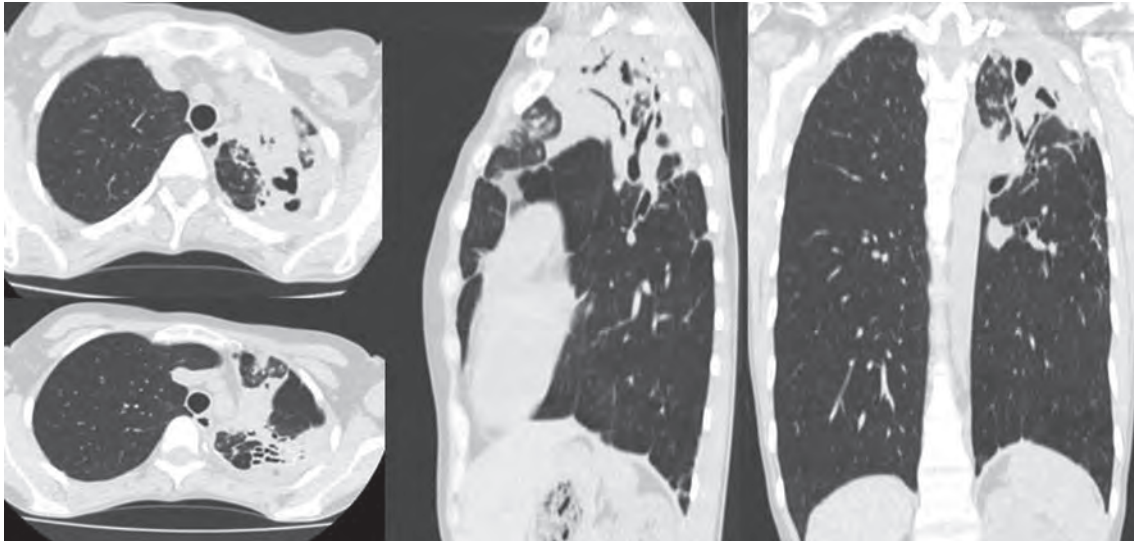


Рис. 3. Контрольная компьютерная томограмма органов грудной клетки (2016 г.). Дальнейшее уменьшение верхней доли и S6 правого легкого в объеме. Выраженное нарастание перикавитарной воспалительной реакции с появлением новых очагов

При контрольной МСКТ от 2016 г. отмечена отрицательная динамика в виде нарастания воспалительной консолидации легочной ткани.

При обращении в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в 2017 г. предъявляла жалобы на редкий непродуктивный кашель, боли в грудной клетке слева. В общем анализе крови выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов до 24 мм/ч, при нормальном уровне лейкоцитов без сдвигов в значениях формулы крови. В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи патологических изменений не выявлено. При анализе мокроты и смыва при бронхоскопии бактериологическим методом троекратно была получена и типирована культура *M. chelonae*. На панели «Sensititre Rapmycol» (TREK Diagnostic Systems, UK) определили минимальные ингибирующие концентрации (МИК) следующих антибиотиков: цефепим — >32,0 мкг/мл, цефокситин — >128,0 мкг/мл, цефтриаксон — >64,0 мкг/мл, ципрофлоксацин — >4,0 мкг/мл, доксициклин — >16,0 мкг/мл, имипенем — >64,0 мкг/мл, миноциклин — >8,0 мкг/мл, моксифлоксацин — 4,0 мкг/мл, тигециклин — 2,0 мкг/мл, тобрамицин — 8,0 мкг/мл, триметоприм/сульфаметоксазол — 4/76 мкг/мл, амоксициллин/клавулановая кислота — >32/16 мкг/мл, амикацин — 8,0 мкг/мл, кларитромицин — 0,12 мкг/мл, линезолид — 4,0 мкг/мл. Итак, на основании данных бактериологического обследования эффективными препаратами для лечения являлись линезолид, амикацин, тигециклин, кларитромицин.

Таким образом, проанализировав данное клиническое наблюдение, можно сказать, что одна из основных

причин трудности диагностики микобактериоза органов дыхания, в том числе вызванного *M. chelonae*, связана со схожестью клинико-рентгенологической картины с туберкулезом. Также стоит отметить несовершенство диагностики, обусловленное сложностями выявления и видовой идентификации НТМБ. У пациентки долгое время микобактериоз трактовался как туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (без подтверждения, как этиологического, так и морфологического), и больная не получала адекватную терапию, что привело к формированию фиброзно-кавернозного микобактериоза.

Особенностью данного случая также является редкая встречаемость легочной и тем более полостной формы *M. chelonae*-инфекции, однако надо отметить, что в нашем клиническом наблюдении, как и по данным R.V. McFee, НТМБ отличалась широким спектром лекарственной устойчивости [12]. Культура *M. chelonae* практически не была чувствительна к стандартным (кроме амикацина) противотуберкулезным препаратам, в том числе второго ряда, что, по-видимому, и обусловило отсутствие эффекта от лечения.

Заключение

Необходимо сделать вывод, что своевременное и качественное клинико-лабораторное обследование является основой диагностики заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями.

Список литературы

1. Zhuravlev V., Otten T., Melnikova N. et al. Nontuberculous mycobacterial disease of the lungs in north-west region of Russia. *European Respiratory Journal* 2014; 44 (58): 2540. doi: 10.1164/rccm.201502-0387OC.
2. Flesher M., Olivier K.N., Shaw P.A. et al. Mortality among patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016; 20 (5): 582–587. doi: 10.5588/ijtld.15.0807.
3. Adzic-Vukicevic T., Barac A., Blanka-Protic A. et al. Clinical features of infection caused by non-tuberculous mycobacteria: 7 years'

- experience. *Infection* 2018; 46 (3): 357–363. doi: 10.1007/s15010-018-1128-2.
4. Скореход А.А., Шевель В.В., Козак А.Р. и др. Сложный случай диагностики микобактериоза легких с применением инвазивных методов (клиническое наблюдение). *Медицинский альянс* 2016; (2): 40–44. [Skorohod A.A., Shevel' V.V., Kozak A.R. et al. Difficult case of diagnosis of mycobacteriosis of the lungs using invasive methods (clinical observation). *Medical alliance* 2016; (2): 40–44 (In Russ.).]
 5. Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Эргешов А.Э. и др. Микобактериозы в практике врача-пульмонолога: состояние проблемы. *Практическая пульмонология* 2016; (3): 37–42. [Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Ergeshov A.E. et al. Pulmonary Mycobacterioses: the State of Problem. *Practical pulmonology* 2016; (3): 37–42 (In Russ.).]
 6. Журавлев В.Ю., Нарвская О.В., Вязовая А.А. и др. Молекулярно-генетические технологии в этиологической диагностике диссеминированного туберкулеза легких. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2010; (3): 77–81. [Zhuravlev V.Yu., Narvskaya O.V., Vyazovaya A.A. et al. Mycobacterioses in the practice of pulmonologists and phthisiatricians. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2010; (3): 77–81 (In Russ.).]
 7. Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Ариэль Б.М. и др. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза. *Медицинский альянс* 2014; (3): 39–58 [Skornyakov S.N., Shul'gina M.V., Ariehl' B.M. et al. Clinical guidelines for the etiological diagnosis of tuberculosis. *Medical alliance* 2014; (3): 39–58 (In Russ.).]
 8. Яблонский П.К. Инновации в диагностике, лечении, прогнозировании и профилактике туберкулеза. *Академический журнал Западной Сибири* 2018; 14 (6): 37–47. [Yablonskiy P.K. Innovations in the diagnosis, treatment, prognosis and prevention of tuberculosis. *Academic Journal of Western Siberia* 2018; 14 (6): 37–47 (In Russ.).]
 9. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 240 [Phthisiatry. National clinical guidelines / ed. by P.K. Yablonskiy. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media 2015; 240 (In Russ.).]
 10. Зимица В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н. и др. Микобактериозы: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2017; 19 (4): 276–282. [Zimina V.N., Degtyarova S.Yu., Beloborodova E.N. et al. A current state of mycobacterioses. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2017; 19 (4): 276–282 (In Russ.).]
 11. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М. 2015. [Chernousova L.N., Sevast'yanova E.V., Larionova E.E. et al. Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis. Moscow 2015 (In Russ.).]
 12. McFee R.B. Mycobacterium chelonae. *Dis. Mon.* 2013; 59 (12): 439–440. doi: 10.1016/j.disamonth.2013.10.007.
 13. Ko Y., Kim W., Shin B.S. et al. Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease Caused by Mycobacterium chelonae: A Case Report. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2013; 74 (4): 191–194. doi: 10.4046/trd.2013.74.4.191.
 14. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C. et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1604–1613. doi: 10.1183/09031936.00149212.
 15. Cowman S.A., Jacob J., Obaidee S. et al. Latent class analysis to define radiological subgroups in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 145. doi: 10.1186/s12890-018-0675-8.

Поступила в редакцию 17.03.2019 г.

Сведения об авторах:

Каростик Денис Владимирович — ординатор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: d.karostik@mail.ru; ORCID 0000-0003-3284-1421;

Гаврилов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лучевая диагностика» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: spbniiifrentgen@mail.ru; ORCID 0000-0003-3251-4084;

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: spbniiif_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988-8510;

Соловьева Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая бактериологической лабораторией Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: baclab@spbniiif.ru;

Торкатюк Елена Александровна — кандидат медицинских наук, руководитель учебного отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: elena.torkatyuk@gmail.com; ORCID 0000-0002-3847-4979;

Анисимова Анастасия Ильинична — ординатор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: anisimova_59@mail.ru; ORCID 0000-0003-4991-3663;

Колесниченко Оксана Михайловна — ординатор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: oks_i_kom@inbox.ru; ORCID 0000-0003-0291-1345;

Павлова Мария Васильевна — профессор, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник по направлению «Физиопульмонология» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: mv@spbniiif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136.