

УДК616.24-002.5-06:[616.24-002.2-006.2-06:616.1/.8]-036.1

*А.А. Шурьгин, А.Е. Ширинкина, Е.В. Фурина, А.А. Безматерных,
Л.А. Шачкова, К.С. Перемыкина*

СЛУЧАЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ФОНЕ ЛЕГОЧНО-КИШЕЧНОЙ ФОРМЫ МУКОВИСЦИДОЗА

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,
г. Пермь, Российская Федерация

*A.A. Shurygin, A.E. Shirinkina, E.V. Furina, A.A. Bezmaternyh,
L.A. Shachkova, K.S. Peremykina*

THE CASE OF TUBERCULOSIS WITH PULMONARY-INTESTINAL FORM OF CYSTIC FIBROSIS

E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Резюме. Муковисцидоз — наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением экзокринных желез, проявляющееся тяжелыми расстройствами функций органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и ряда других органов и систем, теоретически предрасполагающей к инфицированию или заболеванию туберкулезом. Однако сведений, подтверждающих или опровергающих более частую заболеваемость туберкулезом у больных муковисцидозом, нет. **Целью исследования** явилось изучение особенностей выявления и клиники туберкулеза у ребенка с легочно-кишечной формой муковисцидоза. **Задачи и методы.** Проведен анализ литературы, касающийся заболевания туберкулезом у больных муковисцидозом как в России, так и в других странах мира среди этиологически подтвержденных случаев туберкулеза, обобщены результаты иммунодиагностики, генетических и бактериологических исследований. Изложены теоретические основы, особенности диагностики и клинического течения при сочетанной патологии муковисцидоза и туберкулеза. Показана вероятность заболевания туберкулезом ребенка 2-х лет с легочно-кишечной формой муковисцидоза, находящегося в постоянном контакте с больным туберкулезом отцом. **Выводы.** Существующее мнение о повышенной резистентности больных муковисцидозом к развитию туберкулеза снижает фтизиатрическую настороженность. Нарастание инфильтративных изменений в легких, аденопатия, неуклонно прогрессирующее воспаление бронхолегочного аппарата у больных муковисцидозом может расцениваться как основное заболевание. В таких ситуациях необходима фтизионастороженность с выполнением диагностического минимума: двукратное исследование мокроты на МБТ молекулярно-генетическими и бактериологическими методами, иммунодиагностика, изучение здоровья окружающих и привлечение их к обследованию.

Abstract. Cystic fibrosis is a hereditary disease characterized by systemic lesions of the exocrine glands, manifested by severe disorders of the respiratory, gastrointestinal and other organs and systems theoretically predisposing to infection or tuberculosis. However, there is no information confirming or refuting the more frequent incidence of tuberculosis in patients with cystic fibrosis. **The aim of the study** was to study the features of the detection and the clinic of tuberculosis in a child with a pulmonary-intestinal form of cystic fibrosis. **Tasks and methods.** The literature on tuberculosis in patients with cystic fibrosis both in Russia and in other countries of the world among the etiologically confirmed cases of tuberculosis has been analyzed, the results of immunodiagnosics, genetic and bacteriological studies have been summarized. Theoretical bases, features of diagnostics and clinical course in combined pathology of cystic fibrosis and tuberculosis are described. The probability of tuberculosis of a 2-year-old child with a pulmonary-intestinal form of cystic fibrosis is shown, which is in constant contact with a tuberculosis father. **Conclusions.** The current opinion about the increased resistance of patients with cystic fibrosis to the development of tuberculosis reduces phthisiatric alertness. The increase in infiltrative changes in the lungs, adenopathy, steadily progressing inflammation of the bronchopulmonary apparatus in patients with cystic fibrosis can be regarded as the underlying disease. In such situations, phthisiopathy is required with the implementation of the diagnostic minimum: double sputum examination on MBT by molecular genetic and bacteriological methods, immunodiagnosics, studying the health of others and involving them in the survey.

Ключевые слова: туберкулез, муковисцидоз, диагностика, дети, проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным

Keywords: tuberculosis, cystic fibrosis, diagnosis, children, Mantoux test, a test with an allergen tuberculous recombinant

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Ширинкина Анна Евгеньевна
shirinkinaftiz@mail.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Shirinkina Anna Evgenievna
shirinkinaftiz@mail.ru

Дата поступления 02.02.2018

Received 02.02.2018

Образец цитирования

А.А. Шурьгин, А.Е. Ширинкина, Е.В. Фурина, А.А. Безматерных, Л.А. Шачкова, К.С. Перемыкина. Случай заболевания туберкулезом на фоне легочно-кишечной формы муковисцидоза. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №1, с. 33–41, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-33-41

For citation:

A.A. Shurygin, A.E. Shirinkina, L.A. Antonushkina, A.A. Bykova, A.A. Bezmaternyh, L.A. Shachkova, K.S. Peremykina. The Case of Tuberculosis with Pulmonary-Intestinal Form of Cystic Fibrosis. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 1, pp. 33–41. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-33-41 (In Russ)

Муковисцидоз (mucoviscidosis; синоним: кистофиброз, панкреофиброз) — наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением экзокринных желез (желез внешней секреции) и проявляющееся тяжелыми расстройствами функций органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и ряда других органов и систем. Впервые заболевание описала в 1938 году американский патологоанатом Дороти Андерсон, доказав его наследственную природу. Ген муковисцидоза, который локализован в середине длинного плеча 7-й хромосомы (CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)) был идентифицирован в 1989 году и отвечает за транспорт ионов натрия и хлора через мембрану клеток. Выявлено более 1500 его мутаций [1, 2].

Муковисцидоз (МВ) возникает у человека в том случае, если оба его родителя являются носителями такого гена и тогда вероятность рождения здорового ребенка даже в этом случае составляет 25%. В России число больных с диагнозом МВ не превышает — 1:100 000 населения, тогда как в развитых странах этот показатель составляет — 7:100 000, а в США — 8:100 000 [1].

На фоне сохраняющейся напряженной ситуации по туберкулезу инфицирование МБТ или заболевание возможно не только среди здоровых детей, но и больных муковисцидозом. Трудности диагностики, в т.ч. этиологической у этой категории больных [3, 4, 5] требует изучения особенностей течения туберкулеза у больных муковисцидозом.

Цель исследования

Изучить особенности выявления и клиники туберкулеза у ребенка с легочно-кишечной формой муковисцидоза.

Материалы и методы

Изучена литература по заболеванию туберкулезом у больных муковисцидозом в России и других странах. Рассматривались только этиологически подтвержденные случаи. Обобщены литературные данные иммунодиагностики, результатов генетических, бактериологических исследований пациентов с данной сочетанной патологией.

Представлен клинический случай заболевания туберкулезом ребенка 2-х лет с легочно-кишечной формой муковисцидоза.

Результаты

Частота сочетания муковисцидоза и туберкулеза само по себе явление редкое, что связано с генетическими особенностями, однако в 10% случаев отмечается обнаружение МБТ в мокроте этих больных даже без клинически подтвержденного на данный момент заболевания туберкулезом [3, 4]. Но хроническое заболевание легких с нарушением мукоцилиарного клиренса само по себе предрасполагает к заболеванию туберкулезом.

Выявлена корреляционная связь клинической формы и степени нарушения функции отдельных органов и систем с особенностями течения МВ и мутации гена: гомозигота по delF508, гетерозигота по delF508, сочетание двух неизвестных мутаций. По данным Н.И. Капанова (2012 г.) пациенты с мутацией гена по delF508 гомозиготному типу оцениваются клинически как наиболее тяжелый вариант. Наряду с этим имеются сообщения о крайне тяжелом течении МВ при других мутациях, в частности W1282X, G542X, N1303K и их комбинации с delF508. Относительно легкое течение заболевания встречается при мутациях генов

542X, N1303K, а также R334W, S1196X или их сочетании с delF508. Капрановым Н.И. (1996 г.) отмечено, что у некоторых больных даже при ранней диагностике и адекватном лечении происходит быстрое развитие и неуклонное прогрессирование хронического бронхолегочного процесса. В то же время и при поздней диагностике и, следовательно, отсутствии своевременной адекватной терапии, наблюдается благоприятное течение МВ, позволяющее достигать взрослого возраста [3, 1].

У больных МВ нарушена гуморальная система местного иммунитета (снижение уровня IgA), снижены противовирусный иммунитет, интерферонобразование, количество макрофагов и их функция («спящие» макрофаги), в частности фагоцитарная активность лейкоцитов. Альвеолярный макрофаг как основной фагоцит легочной ткани является главным источником ИЛ-8, выполняющий роль доминирующего хемоаттрактанта для нейтрофилов. Также в условиях хронического воспаления бронхолегочного аппарата в повышенном количестве продуцируются цитокины-ИЛ-1, ИЛ-6, α -TNF (фактор некроза опухоли), играющие важную роль в воспалительном процессе при МВ [3]. Из-за большого количества нейтрофилов увеличивается количество гнойной мокроты, тогда как разрушаемая нейтрофильная ДНК в определенной мере способствует повышенной вязкости мокроты. Нейтрофилы высвобождают лейкотриен В₄, ряд цитокинов, включая и ИЛ-8. Также нейтрофилы способствуют разрушению легочной паренхимы либерацией ряда ферментов и протеаз, среди которых ведущая роль принадлежит эндогенной эластазе. Защитными факторами против последней являются α 1-антитрипсин и секреторный ингибитор лейкопротеаз. Таким образом, происходит дисбаланс с нарушением кооперации цитокинов, усилением гуморальных факторов, а это негативно сказывается на противотуберкулезном иммунитете. Нередко у больных МВ определяется низкий нутритивный статус, сочетание с сахарным диабетом, применение глюкокортикостероидов [4]. Несмотря на это, сведений, доказывающих более частую или редкую заболеваемость туберкулезом у больных МВ нет.

Более того, существует мнение о повышенной резистентности больных МВ к *M. tuberculosis*, что связывают с повышенным содержанием гиалуроновой кислоты в слизистой оболочке бронхов у гетеро- и гомозиготных носителей гена муковисцидоза [3, 5, 6, 7]. R.S. Meindl полагал, что фибробласты носителей муковисцидоза продуцируют значительно большее количество гиалуроновой кислоты, имеющей важное значение в обеспечении резистентности организма к *M. Tuberculosis* [8]. В то же время прямых доказательств этой гипотезы получено не было.

Тем не менее, в доступной нам литературе, были най-

дены сообщения о сочетании туберкулеза и муковисцидоза. Спорадические случаи данной сочетанной патологии по результатам планового обследования описаны в Бразилии с 2003 по 2013 годы (2 случая), Турции (5 случаев, с 2003 по 2008 год), США (11 случаев с 2000 по 2010 год.). Данные о случаях выявления туберкулеза у больных МВ по другим странам представлены в таблице 1 [3, 6, 9, 10].

Таблица 1
Частота и способы выявления туберкулеза и муковисцидоза в ряде стран

Table 1
Frequency and methods of detection of tuberculosis and cystic fibrosis in several countries

Автор (страна, год)/ Author (country, year)	Срок наблюдения, лет/Observation period, years	Число обследованных пациентов, n= /Number of patients examined, n =	Выявление при новом обследовании/Identification in a routine survey	МБТ(+) n= / МВТ(+) n=
R.E. Wood et al. (США, 1976)/R.E. Wood et al. (USA, 1976)	18	700	-	2
M.J. Smith et al. (Великобритания, 1984)/M.J. Smith et al. (Great Britain, 1984)	6	223	+	3
В.С.Крутько и др. (Украина, 1986)/V. Krutko and others (Ukraine, 1986)	Нет сведений/No information	Нет сведений/No information	-	1
S. Solano'Reina et al. (Испания, 1988)/S.Solan o'Reina et al. (Spain, 1988)	Нет сведений/No information	Нет сведений/No information	-	1
L.Hjelte et al. (Швеция, 1990)/L.Hjelte et al. (Sweden, 1990)	3	54	+	1
F. Friedrichs et al. (Германия, 1991)/F. Friedrichs et al. (Germany, 1991)	5	1 926	В 10 из 20 центрах/In 10 out of 20 centers	2
J. Feigelson et al. (Франция, 1997)/J. Feigelson et al. (France, 1997)	50	254	-	1
L.Maiz et al. (Испания, 2001)/L. Maiz et al. (Spain, 2001)	Нет сведений/No information	Нет сведений/No information	-	1

Отмечено, что среди гетерозиготных носителей гена муковисцидоза значительно чаще встречается полирезистентность к лекарственным препаратам (так, у носителей генотипов N1303K/624delT, delF508/ G542X обнаруживается резистентность к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и канамицину), чем гомозигот-

ных. Различий в рентгенологической картине у разных типов носителей не выявлено. Отмечается, что клиническое течение наиболее чаще у гетерозигот по delF508 проявляется кишечными, легочными и смешанными поражениями средне-тяжелого и тяжелого течения (табл. 2, 3) [3, 4, 6, 8-11].

Таблица 2

Сводная таблица случаев сочетания муковисцидоза и туберкулеза с указанием на генотип, сопутствующую флору и рентгенологическую картину

Table 2

The summary table of cases of a combination of a cystic fibrosis and a tuberculosis with instructions on a genotype, accompanying flora and a X-ray picture.

№ Пациента/ No. the patient	Пол м – муж- ской ж –жен- ский/Sex m-men's f-female	Возраст, лет/Age, years	Генетика/Genetics	Флора/Flora	Особенности рентгенологической картины/Features of X-ray picture
1	м/м	21	Генетическое исследование не проводилось/A genetic study was not conducted	P. aeruginosa	Диффузная мелкоочаговая диссеминация/ Diffuses mall-focal dissemination
2	м/м	22	2143delT/-	S. aureus	Множественные участки инфильтративного уплотнения преимущественно в верхних и средних долях/Multiple sites of infiltrative compaction predominantly in the upper and middle lobes
3	ж/f	14	delF508/2143delT	S. aureus	Очаговые тени в С9 правого и С6 левого легкого – 10 и 12 мм/Focal shadows in the C9 of the right and C6 of the left lung - 10 and 12 mm
4	ж/f	15	delF508/G542X	S. aureus	Участок консолидации в С5 справа, увеличение бронхопультмональных лимфоузлов/The consolidation site in C5 on the right, an increase in bronchopulmonary lymph nodes
5	м/м	17	N1303K/624delT	S. aureus	Субплевральные фокусные тени 17 и 12 мм в верхней доле слева/Subpleural focal shadows 17 and 12 mm in the upper lobe on the left
6	ж/f	26	delF508/-	P. aeruginosa/S. aureus	Многочисленные очаговые и фокусные тени с наличием просветлений, подозрительных на распад/ Numerous focal and focal shadows with the presence of enlightenment suspicious for decay
7	м/м	6	delF508/ -	P. aeruginosa	Инфильтрат в верхней доле справа/Infiltration in the upper lobe on the right
8	м/м	22	delF508/ -	S. aureus	Диффузная мелкоочаговая диссеминация/Diffuses mall-focal dissemination

Клиническое наблюдение

Больная муковисцидозом С., 2,5 лет, поступила в детское отделение ГБУЗ ПК «КФМЦ» 07.08.2017 г. Ребенок инвалид, родилась от 4-й беременности, 3 преждевременных родов в 33 недели. Оценка по шкале Апгар 7/8б. Масса тела – 1940 г, длина – 45 см. С рождения наблюдалась плохая прибавка в весе. Вакцинация БЦЖ не проводилась по медицинским противопоказаниям (масса тела — 1940 г).

С первого месяца наблюдалась клиника кишечного расстройства. Консультирована, обследована генетиком, выставлен диагноз: МВ, легочно-кишечная форма, генотип delF508/- (гетерозиготный вариант).

Из эпидемиологического анамнеза — выявлен «ви-

раж» туберкулиновых проб:

— проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л: 2015-2016 гг. — отрицательная, 21.04.2017 г. — папула 10 мм.

Была проведена проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) 25.04.2017 г. — результат отрицательный. Рентгенологически обследована 20.04.2017 г., КТ от 25.04.2017 г., изменения в легких расценены как основное заболевание (рис. 1а, б.). Показаний к превентивной химиотерапии не выявлено. Рекомендовано повторить пробу с АТР через 3 месяца.

Таблица 3

Сводная таблица случаев сочетания муковисцидоза и туберкулеза с указанием на туберкулиновую чувствительность, проводимую превентивную терапию туберкулеза, лекарственную чувствительность выделенных МБТ

Table 3
The summary table of cases of a combination of a cystic fibrosis and a tuberculosis with the indication on tuberculin sensitivity, spent preventive therapy of a tuberculosis, medicinal sensitivity allocated MBT

№ Пациента/№ the patient	Реакция Манту с 2ТЕ/ Mantoux reaction with 2TE	Лечение латентной инфекции/Treatment of latent infection	Чувствительность и резистентность МБТ/Sensitivity and resistance of MBT	Лечение/Treatment
1	-	-	Не определена/Not determined	Не получал /Did not receive
2	21 мм	-	Резистентность к изониазиду, стрептомицину/ Resistance to isoniazid, streptomycin	Изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, капреомицин, фторхинолоны – 6 мес./Isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, capreomycin, fluoroquinolones - 6 months.
3	5 мм	Изониазид/ Isoniazid	Резистентность к изониазиду, стрептомицину, канамицину, рифампицину/ Resistance to isoniazid, streptomycin, kanamycin, rifampicin	Изониазид, капреомицин, этамбутол, фторхинолоны – 4 мес. Изониазид, этамбутол, пиразинамид – 6 мес./ Isoniazid, capreomycin, ethambutol, fluoroquinolones - 4 months. Isoniazid, ethambutol, pyrazinamide - 6 months.
4	10 мм	Изониазид/ Isoniazid	Резистентность к изониазиду, стрептомицину, канамицину, рифампицину/ Resistance to isoniazid, streptomycin, kanamycin, rifampicin	Изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин – 4 мес. Изониазид, этамбутол, протеонамид – 6 мес./Isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, streptomycin - 4 months. Isoniazid, ethambutol, proteonamide - 6 months.
5	17 мм	Изониазид/ Isoniazid	Резистентность к изониазиду, стрептомицину, канамицину/ Resistance to isoniazid, streptomycin, kanamycin	Изониазид, пиразинамид, этамбутол, фторхинолоны – 4 мес./Isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, fluoroquinolones - 4 months
6	-	-	Не определена/Not determined	Изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид – 6 мес. Изониазид, рифампицин – 4 мес./Isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide - 6 months. Isoniazid, rifampicin - 4 months
7	-	Нет данных/No information	Не определена/Not determined	Противотуберкулезные препараты в течение 6 мес.*/ Antitubercular preparations for 6 months *
8	-	Нет данных/No information	Не определена/Not determined	Противотуберкулезные препараты в течение 18 мес./ Anti-TB drugs for 18 months

Фтизиатром на обследование были вызваны мать и отец девочки. У матери данных за туберкулез органов дыхания не выявлено. Отец не проходил ФГ в течение 2 лет, от обследования в IV.2017 г. уклонился. Однако в июне 2017 года обратился к участковому терапевту с остро возникшими жалобами интоксикационного и респираторного характера. При обследовании на рентгенограмме органов грудной клетки выявлены изменения в легких. Проходил лечение в пульмонологическом отделении ГKB №2 с 10.06.2017 г. по 07.07.2017 г. с диагнозом: Внебольничная двусторонняя деструктивная верхне- и среднедолевая пневмония, тяжелое течение, осложненная экссудативным плевритом справа; ДН 2 ст. После консультации фтизиатра обследован, методом ПЦР выделена ДНК к МБТ с полной чувствительностью к препаратам. Направлен в отделение легочного туберкулеза для взрослых, в котором находился с 07.07.2017 по 24.11.2017 год с диагнозом: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, осложненный экссудативным плеври-

том справа; МБТ-/+ (полная чувствительность), ПЦР+ (чувствительность к изониазиду и рифампицину). 1А ГДУ. Первичный от 20.07.2017 г. Получена положительная клинико-рентгенологическая динамика на фоне лечения.

При выявлении туберкулеза у отца ребенка, выявлена и тетя с диагнозом: Инфильтративный туберкулез легких (от 27.07.2017г.), МБТ +/+ (полная чувствительность).

В связи с двойным семейным контактом девочка была вновь обследована:

- проба Манту с 2 ТЕ ППД-L: 25.07.2017 г. — папула 15 мм;

- проба с АТР от 25.07.2017 г. — папула 15 мм.

При люминесцентной микроскопии от 30.07.17 г. выявлены единичные КУМ+ (кислотоустойчивые микобактерии). Посев на среду Левенштейна-Йенсена, взятый у ребенка при очередном обследовании в пульмонологическом отделении от 07.06.2017 г. — получен скудный рост МБТ (КОЕ1+ (колонии образующие единицы), полная чувствительность от 13.09.2017 г.). Ре-

бенок 07.08.2017 г. поступил для обследования и лечения в детское отделение ГБУЗ ПК «КФМЦ» в состоянии средней степени тяжести, самочувствие не страдало. Вес 10,85 кг. Периферический полиаденит, л/у всех групп подвижные, мягкоэластической консистенции, безболезненные. Кожные покровы влажные, чистые, бледные. Язык чистый, влажный. В зеве — гипертрофия небных миндалин 2 степени, налетов нет. В легких дыхание жесткое, множественные сухие и влажные хрипы с обеих сторон, выдох не затруднен. При перкуссии определяется коробочный звук. Тургор тканей снижен. Тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический шум над верхушкой. Живот умеренно вздут, безболезненный. Отеков, пастозности нет. Менингеальных симптомов нет. Стул, диурез (со слов матери) без особенностей.

На фоне лечения в общей лечебной сети от июня к августу 2017 г. отмечается нарастание инфильтративных изменений в легких (рис. 2).

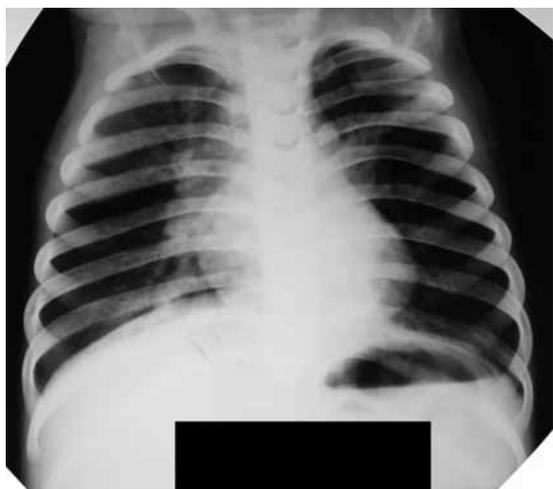


Рис. 1а.

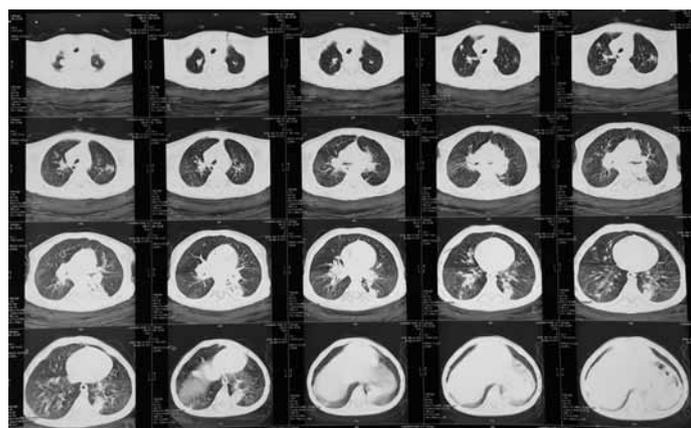


Рис. 1б.

Рис. 1а, б. Рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки от 20–25.04.17 г.: лёгкие расправлены, легочное поле справа в медиальной зоне слева в нижней доле и в верхней доле, слева в нижней доле и в верхней доле сниженной пневматизации. Справа в н/доле и медиально-верхних зонах сохраняет-

ся завуалированность (инфильтративных изменений). Корни бесструктурные, расширены, справа завуалирован. Выраженные усиления легочного рисунка, в прикорневых и нижних зонах нечеткий с признаками деформации — больше справа (завуалирован, прослеживается плохо). Тень сердца не увеличена, правый контур в сосудистой части нечеткий с завуалированностью. Контур диафрагмы чёткие, ровные с обеих сторон. Синусы свободные. Органы средостения не смещены Fig. 1a, b. Radiography and computed tomography of chest organs from 20–25.04.17 г.: lungs are straightened, pulmonary field on the right in the medial zone on the left in the lower lobe and in the upper lobe, in the left in the lower lobe and in the upper part of the decreased pneumatization. Right in the n / d and medial-upper zones is preserved a veil (infiltrative changes). Roots are structureless, expanded, on the right is veiled. Expressed intensities of the pulmonary pattern, in the basal and lower zones indistinct, with signs of deformation — more on the right (veiled, poorly traced). The shadow of the heart is not enlarged, the right contour in the vascular part is fuzzy with veiling. The contours of the diaphragm are distinct and even on both sides. Sinuses are free. The organs of the mediastinum are not displaced.

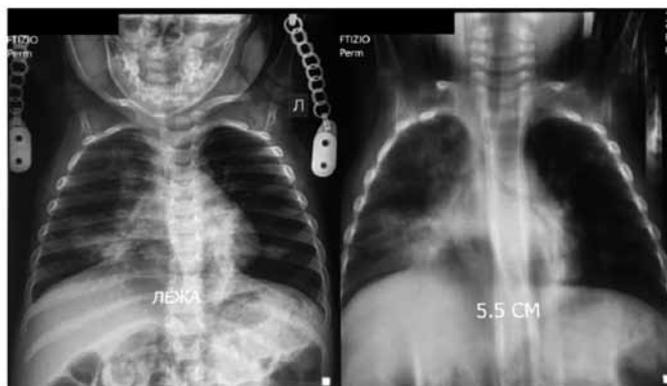


Рис. 2. Рентгено-томографическое обследование легких в прямой проекции от 28.07.17: на фоне лечения отмечается нарастание инфильтративных изменений в легких.

Fig. 2. X-ray tomography examination of the lungs in a direct projection from 28.07.17: against the background of treatment there is an increase in infiltrative changes in the lungs.

При бактериологическом обследовании от 09.08.017 г. (промывные воды желудка (ПВЖ)):

- ПЦР — выделена ДНК к МБТ, чувствительная к изониазиду и рифампицину;
- люминесцентная бактериоскопия — КУМ +;
- посев на среду Левенштейна-Йенсена — КОЕ 30+, полная чувствительность.

Утвержден диагноз: Туберкулез ВГЛУ всех групп с обеих сторон в фазе инфильтрации, МБТ +/- (полная чувствительность). IА гДУ. Первичный 2017 г.

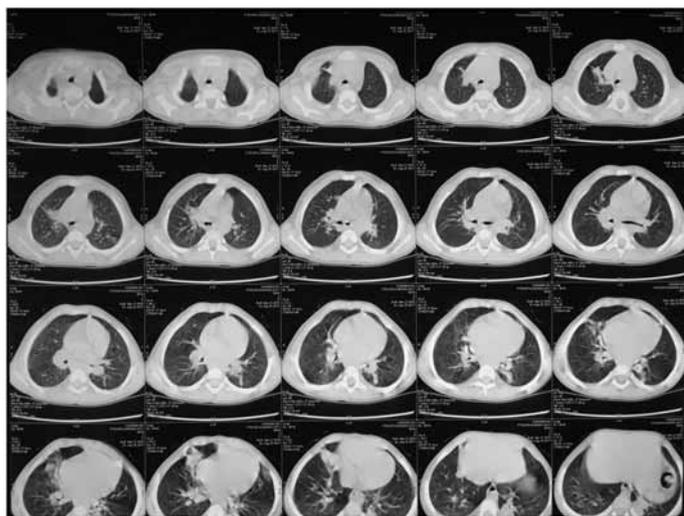


Рис. 3 а.

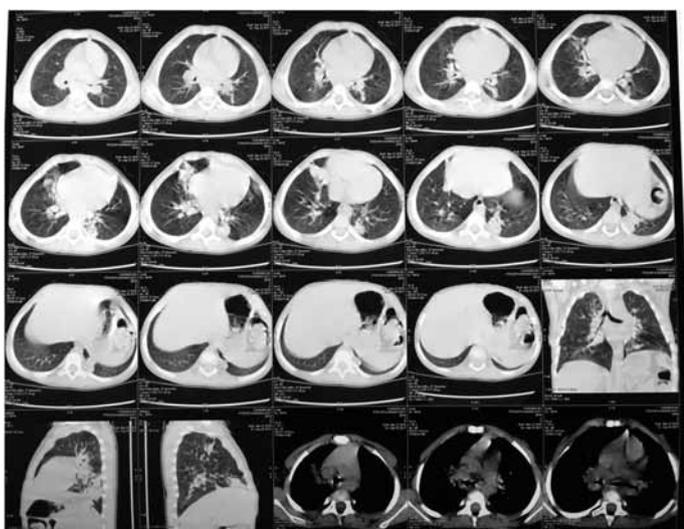


Рис. 3 б.

Рис. 3а, б. КТ органов грудной клетки от 26.09.17: В С1,2 и нижней доле правого легкого определяются небольшие инфильтративные фокусы с нечеткими контурами, крупные инфильтративные фокусы с просветами бронхов в структуре в нижней доле левого и в средней доле правого легких. Отмечается увеличение всех групп лимфоузлов с обеих сторон, кальцинатов нет. Просветы бронхов сохранены, в сравнении с предыдущим КТ отмечается положительная динамика в виде уменьшение размеров инфильтративных теней в легких.

Fig. 3a, b. CT of chest organs from 26.09.17: In C1,2 and the lower lobe of the right lung, small infiltrative foci with fuzzy contours, large infiltrative foci with bronchial lumens in the structure in the lower lobe of the left and in the middle lobe of the right lung are determined. There is an increase in all groups of lymph nodes on both sides, there are no calcifications. Bronchial lumens are preserved, in comparison with the previous CT scan positive dynamics is observed in the form of a decrease in the size of infiltrative shadows in the lungs.

Сопутствующий диагноз: Муковисцидоз, легочно-кишечная форма (генотип delF508/-), тяжелое течение, обострение. ДН 1ст. Хроническая экзокринная панкреатическая недостаточность. Хронический риносинусит. Миокардиодистрофия смешанного генеза. Легочная гипертензия, умеренная. Малая аномалия развития сердца (дополнительная хорда левого желудочка). Гипохромная анемия 1 ст., смешанного генеза. Диффузные изменения паренхимы.

Начато лечение по I режиму химиотерапии: изониазид (60 доз), пиперазид (60 доз), рифампицин (60 доз), амикацин №45. В отделении получала этиологическую и патогенетическую терапию: ингаляции с беродуалом по 10 капель 2 р/сут., пульмикортом по 500 мг 2 р/сут., пульмозимом 2,5 мг 1 р/сут. креон 10 тыс. ед. — по 6 капсул в сут., урсодез по 250 мг 1 р/сут., линекс по 1 капсуле 3 р/день. Витамин А — 1 капля в день, Витамин Е, 10% — 10 капель 2 р/день. Переносимость удовлетворительная.

На фоне проводимого лечения по КТ от 26.09.2017 г. и клинически отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров инфильтративных теней в легких (рис. 3а, б), улучшение самочувствия, уменьшение кашля, прибавки массы тела.

По настоящее время ребенок получает лечение по I режиму химиотерапии, переносит удовлетворительно.

Заключение

Генетически опосредованные системные поражения экзокринных желез внешней секреции и нарушения мукоцилиарного клиренса в условиях хронического прогрессирующего воспаления бронхолегочного аппарата, низкий нутритивный статус, нередкое сочетание с сахарным диабетом и необходимость применения глюкокортикостероидов являются дополнительными факторами риска по туберкулезу. [1, 3, 4, 12]. Однако существующее мнение о повышенной резистентности больных муковисцидозом снижает фтизиатрическую настороженность. Нарастание инфильтративных изменений в легких, аденопатия, неуклонно прогрессирующее воспаление бронхолегочного аппарата у больных МВ может расцениваться как основное заболевание. В таких ситуациях необходима настороженность с выполнением диагностического минимума: двукратное исследование мокроты на МБТ молекулярно-генетическими и бактериологическими методами, иммунодиагностика, изучение здоровья окружающих и привлечение их к обследованию.

Эти особенности в полной мере проявились в клиническом случае больного муковисцидозом (генотип delF508/-) ребенка С., 2,5 лет. Подозрение на туберкулез возникло лишь при выявлении «виража» туберкулиновых проб от апреля 2017 г., а в дальнейшем при отсутствии положительной динамики воспалительных изменений в легких и лимфоузлах на фоне неспеци-

ифической терапии, и, как следствие, дообследование у фтизиатра во время госпитализации в пульмонологическом отделении при выявлении в мокроте кислотоустойчивых микобактерий. Позже выявлен больной диссеминированным туберкулезом легких отец, МБТ-/+ (полная чувствительность) и больная инфильтративным туберкулезом тетя, МБТ+/, также с полной чув-

ствительностью (доказанный двойной семейный контакт с МБТ+).

Таким образом, при существующей напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу мероприятия по его выявлению и диагностике позволяют выявлять заболевание даже в таких клинически сложных случаях, как муковисцидоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И. Муковисцидоз в России: современное состояние проблемы / Н.И. Капранов // Пульмонология. - №6. - 2006. - С. 5-116.
2. Rommens J.M. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping / J.M. Rommens, M.C. Iannuzzi, B. Kerem, M.L. Drumm, G. Melmer et al. // Science. - 1989. - 245: 1059-1065. doi:10.1126/science.2772657. PubMed: 2772657.
3. Ашерова И.К. Муковисцидоз и туберкулез. /И.К. Ашерова, Ж. Фейжельсон, Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов// Пульмонология. - № 4. - 2012. - С. 34-39.
4. Чучалин А. Г. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. – С. 335 – 361.
5. Шурыгин А.А. Оптимизация методов диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у детей и подростков: дисс. ...д-ра мед. наук. Москва, 2009; 241 с.
6. Maiz L. Pulmonary tuberculosis in a patient with cystic fibrosis / L. Maiz, E. GomezWatfaze, M. Ercebar // Arch. Bronchopneumol. - 2001; 37: P.371
7. Thiagarajah J.R. Prevention of toxin induced intestinal ion and fluid secretion by a small molecule CFTR inhibitor / J.R. Thiagarajah, T. Broadbent, E. Hsieh, A.S. Verkman // Gastroenterology. - 2004; 126 (2): P. 511–519.
8. Meindl R.S. Hypothesis: a selective advantage for cystic fibrosis heterozygotes / R.S. Meindl // Am. J. Phys. Anthropol. - 1987; 74: P. 39–45.
9. Cuthbert, A.W. The genetic advantage hypothesis in cystic fibrosis heterozygotes: a murine study / A.W. Cuthbert, J. Halstead, R. Ratcliff et al. // J. Physiol. - 1995. - V.482, Pt2. - P. 449-454.
10. Manika K. Multidrug-resistant tuberculosis in an adult with cystic fibrosis / K. Manika, K. Giouleka, P. Zarogoulidis, I. Kioumis // Respiration. - 2013; 85: P. 350-353.
11. Cuthbert A.W. The genetic advantage hypothesis in cystic fibrosis heterozygotes: a murine study / A.W. Cuthbert, J. Halstead, R. Ratcliff et al. // J. Physiol. (Zond.) 1995; 482 (Pt. 2):449–454.
12. DilekSataDilekSatana. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients / DilekSataDilekSatana, GoncaErkoseGenc, ZeynepTamay, MeltemUzun, NerminGuler, ZayreErturan. // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2014; 13: 28.

REFERENCES

1. Kapranov N.I. Mukoviscidoz v Rossii: sovremennoesostojanieproblemy. N.I. Kapranov . Pul'monologija. No. 6. 2006. pp. 5-116. (In Russ)
2. Rommens J.M. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping . J.M. Rommens, M.C. Iannuzzi, B. Kerem, M.L. Drumm, G. Melmer et al.. Science. 1989. 245: 1059-1065. doi:10.1126/science.2772657. PubMed: 2772657.
3. Asherova I.K., Feigelson J., Amelina E.L., Kashirskaya N.Y., Kapranov N.I. Cystic fibrosis and tuberculosis. Russian Pulmonology. 2012;(4):34-39. (In Russ.) DOI:10.18093/0869-0189-2012-0-4-34-39
4. Chuchalin A.G. Pulmonology. Nacional'noerukovodstvo. M. :GJeOTAR–Media, 2014. 13, pp. 335–361. (In Russ)
5. Shurygin A.A. Optimization of methods for diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis in children and adolescents: diss. ...d-ra med. nauk. Moskva, 2009, 241 p. (In Russ)
6. Maiz L. Pulmonary tuberculosis in a patient with cystic fibrosis. L. Maiz, E. GomezWatfaze, M. Ercebar. Arch. Bronchopneumol. 2001, 37, p. 371
7. Thiagarajah J.R. Prevention of toxin induced intestinal ion and fluid secretion by a small molecule CFTR inhibitor . J.R. Thiagarajah, T. Broadbent, E. Hsieh, A.S. Verkman . Gastroenterology. 2004, 126 (2), pp. 511–519.
8. Meindl R.S. Hypothesis: a selective advantage for cystic fibrosis heterozygotes. R.S. Meindl. Am. J. Phys. Anthropol. 1987, 74, pp. 39–45.
9. Cuthbert, A.W. The genetic advantage hypothesis in cystic fibrosis heterozygotes: a murine study. A.W. Cuthbert, J. Halstead, R. Ratcliff et al.. J. Physiol. 1995. V. 482, Pt 2. pp. 449-454.
10. Manika K. Multidrug-resistant tuberculosis in an adult with cystic fibrosis. K. Manika, K. Giouleka, P. Zarogoulidis, I. Kioumis. Respiration. 2013, 85, pp. 350-353.
11. Cuthbert A.W. The genetic advantage hypothesis in cystic fibrosis heterozygotes: a murine study. A.W. Cuthbert, J. Halstead, R. Ratcliff et al. J. Physiol. (Zond.) 1995; 482 (Pt. 2):449–454.
12. DilekSataDilekSatana. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients. DilekSataDilekSatana, GoncaErkoseGenc, ZeynepTamay, MeltemUzun, NerminGuler, ZayreErturan. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2014; 13: 28.

Авторы

Шурыгин Александр Анатольевич

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии

alex_shurygin@mail.ru

Ширинкина Анна Евгеньевна

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии

shirinkinaftiz@mail.ru

Фурина Евгения Владимировна

Ординатор 2 года

Furina-2015@mail.ru

Безматерных Анастасия Александровна

Студент, 6 курс, лечебный факультет

Imperious_95@mail.ru

Шачкова Лидия Андреевна

Студент, 6 курс, лечебный факультет

newjanzevalida@mail.ru

Перемыкина Ксения Сергеевна

Студент, 6 курс, лечебный факультет

vezdenev_15@mail.ru

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера

кафедра фтизиопульмонологии.

Российская Федерация, 614000, г. Пермь, Петропавловская, 26

Authors:

Alexander A. Shurygin

Dr.Sci. (Med.), Head of the Department of Phthisiopulmonology

alex_shurygin@mail.ru

Anna E. Shirinkina

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Phthisiopulmonology

shirinkinaftiz@mail.ru

Evgenia V. Furina

2-year-old resident

Furina-2015@mail.ru

Anastasia A. Bezmaternyh

Student, 6 year, medical faculty

Imperious_95@mail.ru

Lidiya A. Shachkova

Student, 6 year, medical faculty

newjanzevalida@mail.ru

Ksenia S. Peremykina

Student, 6 year, medical faculty

vezdenev_15@mail.ru

Perm State Medical University named after Academician E.A. Vagner of the Ministry of Health of Russia

Russian Federation, 614000, Perm, Petropavlovskaya, 26