

Случай из практики: туберкулез кишечника у реципиента почечного трансплантата, страдающего сахарным диабетом 1 типа

Е.М. Зяблицкая, Е.Г. Юшина, Е.В. Галкина

ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», хирургическое отделение по пересадке органов, нефрологическое отделение, г. Новосибирск

Case report: abdominal tuberculosis in a renal transplant recipient with a diabetes mellitus

E.M. Zyablitskaya, E.G. Yushina, E.V. Galkina

Novosibirsk state regional hospital, Department of organ transplantation and nephrological departments, Novosibirsk

Ключевые слова: туберкулез кишечника, иммуносупрессия.

Туберкулез (ТБ) в посттрансплантационном периоде является серьезной проблемой во всем мире. Абдоминальная форма туберкулеза – редкое заболевание, неспецифические симптомы которого при клинических, лабораторных и инструментальных методах обследования делают его трудным для диагностики. Ранняя диагностика и быстрое начало лечения туберкулеза у больных после почечной трансплантации очень важны и жизненно необходимы. Мы сообщаем о случае успешного лечения туберкулеза кишечника у реципиента почечного аллотрансплантата с сахарным диабетом.

Post-transplant TB is a serious problem worldwide. Abdominal tuberculosis is a rare disease presented by non-specific symptoms, laboratory and radiography findings that make it difficult to diagnose. Early diagnosis and prompt initiation of treatment for TB among renal transplant patients is very important and vital. We report here a case of abdominal tuberculosis in renal transplant recipient with a diabetes mellitus.

Key words: *intestinal tuberculosis, immunosuppression.*

Введение

Частота ТБ у реципиентов почечного трансплантата значительно выше [13], чем в общей популяции, по некоторым данным, в 40–50 раз [9]. Примерно 45–60% случаев ТБ развивается в первый год после трансплантации [17]. Риск развития активной инфекции, вызванной микобактериями туберкулеза (МБТ-инфекции), у больных после трансплантации повышается при длительной предшествующей диализной терапии [8], при наличии таких заболеваний, как сахарный диабет, хронические заболевания печени и сопутствующие инфекционные осложнения, в том числе ЦМВ-инфекция, пневмоцистоз, глубокие микозы [14]. Летальность, связанная с туберкулезом, составляет у этой категории больных от 11 до 33% [2]. Наиболее часто при посттрансплантационном ТБ поражаются легкие и плевра (40–70% больных). Частота генерализованного ТБ очень высока – 20–30% [4]. Внелегочные формы туберкулеза встречаются примерно у 10–33% больных.

Туберкулез кишечника занимает шестое место по встречаемости после туберкулеза лимфаденита, туберкулеза

костей, урогенитального, диссеминированного и менингеального [10]. Данная форма ТБ чаще встречается у пациентов молодого возраста [18]. Патогенез туберкулеза кишечника при первичном туберкулезе связан с лимфогенной диссеминацией МБТ из мезентериальных лимфатических узлов. У больных деструктивным туберкулезом легких микобактерии могут проникать в кишечник при заглатывании инфицированной мокроты. Не менее важными при вторичном туберкулезе является гематогенный и лимфогематогенный пути попадания МБТ в стенку кишечника. Наиболее часто бугорковые высыпания, инфильтраты, эрозивные и язвенные образования, а иногда туберкулезные псевдоопухоли возникают в илеоцекальной области [3].

Клиническая картина вариабельна и неспецифична [4]. Появляются общая слабость, недомогание, снижение аппетита, утомляемость, лихорадка, ночная потливость, нарушение сна, снижение массы тела. Часто беспокоит боль, в основном тупая, ноющая, с преимущественной локализацией в околопупочной и правой подвздошной областях живота. Чаще наблюдаются запоры или неустойчивый стул, реже — поносы. Иногда прощупываются опухолевидные

образования (конгломераты увеличенных лимфатических узлов) в животе, подвижность которых часто ограничена [3].

В гемограмме наблюдаются неспецифические изменения: нейтрофилез с увеличением количества палочкоядерных элементов, лимфопения, увеличенная скорость оседания эритроцитов.

Туберкулез кишечника устанавливают с помощью комплексного обследования.

Попытки выделить МБТ весьма трудоемки и часто неудачны, даже при выраженных формах туберкулезного процесса. Существенную помощь в диагностике может оказать полимеразная цепная реакция (выявление ДНК МБТ), которая позволяет обнаружить минимальное количество микобактерий туберкулеза как в асцитической жидкости, так и в материале, полученном в результате эндоскопической биопсии [6, 13, 10].

Эксперты Американского торакального общества и Американского общества трансплантологов считают целесообразным выполнение реципиентом почечного трансплантата туберкулинового теста с 5 ТЕ. Результаты туберкулиновой реакции следует считать положительными, если размеры папулы составляют 5 мм у реципиентов почечного трансплантата [7].

Определенное значение в диагностике туберкулеза кишечника имеет УЗИ. Характерными признаками в этом случае могут быть сегментарное поражение кишки, увеличенные регионарные лимфатические узлы и осумкованный асцит. Применение рентгенокомпьютерной томографии с контрастированием, а также ЯМР-томографии позволяет достаточно точно установить локализацию, протяженность патологического процесса.

В большинстве случаев с целью верификации диагноза и проведения дифференциальной диагностики с опухолевыми заболеваниями кишечника, болезнью Крона, рекомендуется выполнять гистологическое исследование [10, 12]. При туберкулезе могут выявляться гранулемы. Они состоят из скоплений лимфоцитов, в центре которых можно обнаружить единичные гигантские клетки типа Пирогова–Ланганса, наряду с гранулемами появляются очаги казеозного некроза.

После установления туберкулезной этиологии поражения кишечника при стабильном состоянии пациента рекомендуется избегать хирургических методов лечения, отмечается, что в 2/3 случаев заболевания успешно поддается терапевтическому лечению [16]. В случае если протяженность окклюзии кишечника составляет 10–12 см или имеется несколько очагов поражения, хирургическое вмешательство неизбежно. По данным литературы, частота выполнения лапаротомии у пациентов с туберкулезом кишечника достигает 25–75%. После лапаротомии развиваются осложнения: стеноз кишечника в 15–60%, перфорация в 1–15%, абсцесс или свищ в 2–30%, кровоизлияние в 2% случаев [10].

Для лечения впервые выявленного ТБ во многих странах мира используются схемы ВОЗ [19]. Не менее 2 месяцев пациент получает 4 препарата (изониазид, рифампицин, пирразинамид, стрептомицин или этамбутол); в последующем 4 месяца – 2 препарата (изониазид и рифампицин). Возможно также использовать в лечении фторхинолоны, эффективные в отношении *M. tuberculosis* (офлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин).

Прогноз при туберкулезе кишечника серьезный и в значительной степени зависит от своевременности диагностики и лечения. При запущенных формах с распространенными деструктивными изменениями тонкой кишки прогноз скорее

неблагоприятный из-за тяжелого синдрома нарушенного всасывания и рецидивов кишечной непроходимости.

В качестве иллюстрации особенностей диагностики и трудности лечения туберкулеза кишечника у пациентки с почечным трансплантатом, страдающей СД 1 типа, приводим собственное наблюдение.

Клинический случай

Пациентка С., 41 год, диагноз «СД 1 типа», тяжелое течение, субкомпенсация. Диабетическая нефропатия с исходом в ТХПН. Заместительная почечная терапия методом гемодиализа с 02.2007 г. Артериальная гипертензия. Вторичная анемия. Диабетическая ангиопатия, полинейропатия, ретинопатия.

03.06.2008 г. проведена операция аллотрансплантации почки (АТП) в правую подвздошную область. Функция трансплантата первичная. Использована 3-компонентная схема иммуносупрессии – такролимус 11 мг/сут, микофенолата мофетил 2,0 г в сутки, преднизолон 5 мг/сут, индукция – базиликсимаб по 20 мг 2-кратно. Выписана на 16-е сутки в удовлетворительном состоянии.

В связи с развившейся диареей, не купируемой медикаментозно, с мофетила микофенолата была переведена на микофеноловую кислоту, всасываемую в кишечнике, в дозе 1080 мг/сут.

К концу 1-го года после АТП функция трансплантата оставалась стабильной, удовлетворительной (креатинин 98 мкмоль/л, СКФ 65 мл/мин). Проводилась иммуносупрессия: такролимус 3 мг/сут (концентрация 5,5–6,0 нг/мл), микофеноловая кислота 1080 мг/сут, метипред 2 мг/сут.

В октябре 2009 г. у пациентки появился субфебрилитет, ночная потливость, редкий сухой кашель. При обследовании был диагностирован инфильтративный туберкулез S1,2 правого легкого, МБТ(–). Лечение проводилось амбулаторно по схеме: изониазид, пирразинамид, амикацин, таваник; через 3 месяца после начала туберкулостатической терапии был отменен амикацин из-за развившейся выраженной ототоксичности.

С января 2010 г. в связи с положительной рентгенологической динамикой была переведена на 2-компонентную туберкулостатическую схему: изониазид + пирразинамид.

С апреля 2010 г. лечащий врач-фтизиатр констатировал клиническое излечение туберкулеза легких с исходом в полное рассасывание очагов инфильтрации. Учитывая скомпрометированный иммунный статус (наличие СД, иммуносупрессивная терапия), пациентке было рекомендовано продолжать туберкулостатическое лечение на период до полугода. Данные рекомендации пациенткой не соблюдались.

С 08.05.2010 г. появилась лихорадка до 38,5 °С, периодически диарея. Пациентка пожаловалась на объемные образования в брюшной полости. Была госпитализирована в хирургическое отделение по пересадке органов ГБУЗ НСО ГНОКБ 18.05.2010 г. с жалобами на лихорадку, слабость, тошноту, периодически жидкий стул, наличие объемного образования в эпигастральной области.

При поступлении: температура 37,5; АД 140/90 мм рт. ст., пульс 80, объем мочи около 1,5 л; снижение веса на 7 кг за 5 мес. В эпигастральной области пальпировалось образование 5×5 см, плотное, безболезненное. Лабораторные данные: умеренный лейкоцитоз ($10 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, гипопротейнемия (общий белок 36,6 г/л), креатинин 89 мкмоль/л, мочевины 4,2 ммоль/л. По



Рис. Жидкостные образования на КТ брюшной полости

данном РКТ брюшной полости с контрастированием *per os*, выявлены множественные жидкостные образования брюшной полости от 20 до 50 мм, малого таза, учитывая наличие капсулы и показатели плотности, предположительно абсцессы (рис.). Выполнена РКТ органов грудной клетки: по выявленным РК-признакам нельзя исключить интерстициальный тип инфильтрации в S6, S10 левого легкого, локальный пневмофиброз в S6 правого легкого.

На основании данных обследования, анамнеза установлен диагноз: множественные абсцессы брюшной полости, вероятнее всего туберкулезной этиологии, на фоне сахарного диабета 1 типа и иммуносупрессивной терапии: такролимус 3 мг/кг, преднизолон 5 мг/сут. Микофеноловая кислота отменена в связи с тяжестью инфекционного процесса.

20.05.10 г. проведена лапаротомия с целью вскрытия, дренирования множественных абсцессов брыжейки тонкой кишки. Интраоперационно в брыжейке тонкой и толстой кишки обнаружено 5 флюктуирующих образований 4×5 см. При пункции получен гной, все абсцессы вскрыты с иссечением их стенок. Выявлено прикрытое перфорационное отверстие тонкой кишки (30 см от связки Трейтца) с выраженным воспалительным валом по краю перфорации, также отмечены провосидные высыпания на участке тонкой кишки. Выполнена резекция 15 см тонкой кишки, сформирован анастомоз «конец в конец». На гистологическое исследование взяты лимфоузел, стенка абсцесса, резецированный участок кишки.

В послеоперационном периоде лечение проводилось в условиях ОРПТ, состояние тяжелое, гемодинамика стабильная. Уровень азотемии без изменений, суточный объем мочи 1,7–2,0 л, склонность к гипотермии.

Назначена антибактериальная терапия – тиенам 2,0 г/сут, с учетом интраоперационной картины наиболее вероятной причиной формирования абсцессов брюшной полости был предположен туберкулез, назначена специфическая противотуберкулезная терапия в объеме: ципрофлоксацин – 400 мг/сут внутривенно, рифампицин – 300 мг 1 раз в сутки внутривенно, изониазид 10% – 4 мг внутривенно 1 раз в сутки.

24.05.10 г. отмечалось подтекание химуса по дренажам. Выполнена повторная операция: релапаротомия, выявлена перфорация тонкой кишки в 60 см от связки Трейтца, разлитой фибринозно-гнойный перитонит, выполнена резекция

15 см тощей кишки, анастомоз «конец в конец», экстраперитонизация анастомоза, санация и дренирование брюшной полости.

Данными гистологического исследования стенки абсцесса, стенки тощей кишки, лимфоузла диагноз «туберкулез» был подтвержден. Бактериологическое исследование методом посева дренажной жидкости (31.05.10, 02.06.10) – рост МБТ (от 05.07.10, 21.06.10).

Таким образом, на основании данных анамнеза, клинических, гистологических, бактериологических методов исследования установлен диагноз «туберкулез лимфоузлов брыжейки тонкого кишечника с распадом, нагноением, формированием множественных абсцессов брюшной полости; туберкулез кишечника, осложненный перфорацией стенки тонкой кишки; разлитой фибринозно-гнойный перитонит; сепсис».

В послеоперационном периоде отмечалось нарастание объема мочи до 8–9 л/сут. Причиной полиурии, вероятнее всего, являлось токсическое действие на трансплантат рифампицина (рифампицин чаще вызывает развитие лекарственного тубулоинтерстициального нефрита, чем острого канальцевого некроза). 27.05.10 г. по согласованию с фтизиатром произведена коррекция противотуберкулезной терапии, изменена иммуносупрессивная терапия. Таким образом, противотуберкулезная схема состоит из 5 препаратов: пиразинамид, изониазид – 0,3 г, ципрофлоксацин – 400 мг/сут, амикацин – 0,5 г/сут, этамбутол – 0,8 г/сут, антибактериальная терапия – сульперазон 2,0 г/сут. Иммуносупрессивная терапия 2-компонентная: такролимус – 2 мг/сут (концентрация С0 2,9 нг/мл) и преднизолон, для предупреждения отторжения трансплантата его доза была увеличена до 60 мг внутривенно.

На 12-е сутки после повторной операции состояние стабильное, нормотермия, питание самостоятельное, удалены дренажи. Концентрация Тас – 2,9 нг/мл, креатинин – 58 мкмоль/л, мочевины – 5,2 ммоль/л, общий белок – 46,6 г/л. Отмечалась медленная положительная динамика. По лабораторным данным на 16.07.10 г.: гемоглобин – 107 г/л, лейкоциты – $6,32 \times 10^9$ /л, общий белок – 70,3 г/л, альбумин – 33,5 г/л, креатинин – 110 мкмоль/л, мочевины – 18,4 ммоль/л. Иммуносупрессивная терапия: такролимус – 2,5 мг/сут, метилпреднизолон – 4 мг/сут. Пациентка выписана в стабильном состоянии, с последующей госпитализацией в ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза Минздрава России» для продолжения противотуберкулезной терапии.

На данный момент продолжается 3-компонентная туберкулостатическая терапия: изониазид, ПАС-Фатол-Н, циклосерин. Иммуносупрессивная терапия: Програф – 3,0 мг (концентрация С0 5,2), метипред – 4 мг, азатиоприн – 50 мг. Состояние пациентки удовлетворительное, поправилась на 15 кг, функция трансплантата стабильная, креатинин – 118 мкмоль/л, общий белок – 70 г/л, альбумин – 35,5 г/л. По данным УЗИ органов брюшной полости, патологические образования не лоцируются.

Вывод

Вышеописанный клинический случай наглядно демонстрирует сложность не только диагностики, но и лечения туберкулезного процесса у реципиентов почечного трансплантата. Наличие у нашей пациентки сахарного диабета 1 типа, предшествующая трансплантации длительная

гемодиализная терапия, а впоследствии иммуносупрессивная терапия увеличивали риск развития туберкулезного поражения в посттрансплантационном периоде. Недостаточная длительность лечения первичного очага поражения в легочной ткани привела к распространению инфекции в лимфатические узлы брыжейки и кишечника. Исходно скомпromетированный иммунный статус, объем туберкулезного поражения, послеоперационные осложнения в виде перфорации и развития фибринозно-гнойного перитонита делали прогноз достаточно серьезным. Однако ранняя диагностика, своевременная многокомпонентная противотуберкулезная терапия способствовала успешному лечению туберкулеза кишечника. Тщательное мониторирование показателей креатинина крови и концентрации такролимуса позволило своевременно скорректировать дозу препарата, избежать выраженного нефротоксического действия и сохранить функцию трансплантата.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Агафонова С. Г., Прокопенко Е. И. Туберкулез у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2004. № 6 (2). С. 6–10.
2. Ватазин А.В., Прокопенко Е.И., Щербакоева Е.О. и др. Особенности диагностики туберкулеза у больных хронической почечной недостаточностью на программном гемодиализе и после трансплантации почки // Нефрология и диализ. 1999. № 1 (1). С. 39–44.
3. Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова И.В. Фтизиатрия: учебник. 3-е изд., перераб. и доп. / М.: Медицина, 2004. С. 382–383.
4. Прокопенко Е.И. Легочные инфекции у пациентов с почечным трансплантатом // Нефрология и диализ. 2008. № 10 (1). С. 6–15.
5. Ahsan N., Blanchard R.L., Mai M.L. Case report: Gastrointestinal tuberculosis in renal allograft recipients: a case report and review // Clin Transplant. 1995. Vol. 9. P. 349–352.
6. Akinoglu A., Bilgin I. Tuberculous enteritis and peritonitis // Can J

Surg. 1988. Vol. 31 (1). P. 55–58.

7. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2000. Vol. 49. P. 1–51.

8. Basiri A., Moghaddam S.M., Simforoosh N. et al. Preliminary report of a nationwide case-control study for identifying risk factors of tuberculosis following renal transplantation // Transplant Proc. 2005. Vol. 37. P. 3041–3044.

9. Higgins R.M., Cabn A.P., Porter D. Mycobacterial infections after renal transplantation // Q J M. 1991. Vol. 78. P. 145–153.

10. Hadži-Bojan M., Pecić V., Marjanović G. Abdominal localization of tuberculosis and the role of surgery // Medicine and Biology. 2008. 1 vol. 5 (2). P. 51–55.

11. Gan H., Ouyang Q., Bu H. et al. Value of polymerase chain reaction assay in diagnosis of intestinal tuberculosis and differentiation from Crohn's disease // Chin Med J (Engl). 1995. Vol. 108 (3). P. 215–220.

12. Gonzalez Martin M.A., Diaz Oller J., Gonzalez Perez F. et al. Coloretal tuberculosis // Rev Esp Enferm Apar Dig. 1989. Vol. 75. P. 712–716.

13. John G.T., Shankar V. Mycobacterial infections in organ transplant recipients // Semin Respir Infect. 2002. Vol. 17. P. 274–283.

14. John G.T., Shankar V., Abraham A.M. et al. Risk factors for post-transplant tuberculosis // Kidney Int. 2001. Vol. 60. P. 1145–1148.

15. Moatter T., Mirza S., Siddiqui M.S. Detection of Mycobacterium tuberculosis in paraffin embedded intestinal tissue specimens by polymerase chain reaction: characterization of IS6110 element negative strains // J Pak Med Assoc. 1998. Vol. 48 (6). P. 174–178.

16. Sharma M.P., Bhatia V. Abdominal tuberculosis // Indian J Med Res. 2004. Vol. 120. P. 305–315.

17. Singh N., Paterson D.L. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplantation recipients: Impact and implications for management // Clin Infect Dis. 1998. Vol. 27. P. 1266.

18. Uzunkov A., Hamma M., Harma M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: experience from 11 cases and review of the literature // World J Gastroenterol. 2004. Vol. 10. P. 3647–3649.

19. Wise J. WHO identifies 16 countries struggling to control tuberculosis // BMJ. 1998. Vol. 316 (7136). P. 957.

Дата получения статьи: 24.03.2011

Дата принятия к печати: 10.05.2011