

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-61-67>

Клиническое наблюдение поражения кожи *Mycobacterium avium* у больного туберкулезом органов дыхания

Митрушкина В. И. *, Смердин С. В., Ставицкая Н. В., Лапырева И. А., Лазебный С. В.

ГБУЗ «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
Министерства здравоохранения Московской области
141132, Российская Федерация, Московская обл., Щелковский р-н, д. Сукманиха, влад. 1 Б

Микобактерии туберкулеза и нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) клинически различны. Быстрое выявление и дифференциация *M. tuberculosis complex* (МТВС) и НТМБ имеет решающее значение для инфекционного контроля. Ввиду высокой их распространенности вероятность коинфекции достаточно высока, но сведения о распространенности и встречаемости подобных сочетаний крайне малочисленны. Проведено изучение клинической ситуации и показано формирование терапевтической стратегии в случае наличия у больного сочетанной инфекции *Mycobacterium avium* и *tuberculosis*.

Ключевые слова: микобактериоз кожи, *Mycobacterium avium*, туберкулез органов дыхания

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Благодарности: авторы выражают благодарность за подготовку материалов статьи Филиппову Павлу Николаевичу, врачу-бактериологу высшей категории, ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; Калугиной Светлане Михайловне, врачу-патологоанатому, заведующей лабораторным отделением, ФГКУ «1586 ВКГ»; Поплавскому Александру Валерьевичу, врачу — общему хирургу высшей категории, ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; Никитиной Екатерине Сергеевне, врачу-фтизиатру высшей категории, заведующей отделением, ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер».

Финансирование: клиническое наблюдение было проведено в стационарном отделении ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер».

Для цитирования: Митрушкина В. И., Смердин С. В., Ставицкая Н. В., Лапырева И. А., Лазебный С. В. Клиническое наблюдение поражения кожи *Mycobacterium avium* у больного туберкулезом органов дыхания. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):61–67. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-61-67>



A clinical observation of a *Mycobacterium avium* skin lesion in a patient with pulmonary tuberculosis

Vera I. Mitrushkina*, Sergey V. Smerdin, Natalya V. Stavitskaya, Irina A. Lapyreva, Sergey V. Lazebny

Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Ministry of Health of the Moscow region
bldg 1 Б, village Sukmaniha, Shchelkovskiy district, Moscow region, 141132, Russian Federation

Mycobacterium tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria (NTMB) are clinically distinct. Rapid detection and differentiation of *M. tuberculosis complex* (MTBC) and NTMB is critical for infection control. Due to the high prevalence of these diseases, the likelihood of co-infection is sufficiently high; however, information on the prevalence and occurrence of such combinations is extremely scarce. In this research, on the basis of a clinical case, an approach to developing a therapeutic strategy for cases of combined *Mycobacterium avium* and *tuberculosis* infections is presented.

Keywords: skin mycobacteriosis, *Mycobacterium avium*, pulmonary tuberculosis

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to Pavel Nikolaevich Filippov, Bacteriologist of the highest qualification category, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; Svetlana Mikhailovna Kalugina, Pathologist, Head of the laboratory department, FGKU 1586 VKG; Aleksander Valerievich Poplavsky, Surgeon of the highest qualification category, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; Ekaterina Sergeevna Nikitina, TB Specialist of the highest qualification category, Department Head, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary for their assistance in preparing materials for the research.

Funding: the clinical observation was carried out in an inpatient department of the Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary.

For citation: Mitrushkina V. I., Smerdin S. V., Stavitskaya N. V., Lapyreva I. A., Lazebny S. V. A clinical observation of a *Mycobacterium avium* skin lesion in a patient with pulmonary tuberculosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(6):61–67. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-61-67>

Клинические проявления, вызванные микобактериями туберкулеза и нетуберкулезными микобактериями, различны, быстрое выявление и дифференциация *M. tuberculosis complex* (МТВС) и НТМБ имеет решающее значение для инфекционного контроля [10]. Ввиду высокой распространенности микобактерий вероятность их коинфекции достаточно высока. Способствует этому и увеличение в последние годы частоты выделения, а также количества видов нетуберкулезных микобактерий, что может быть связано со многими факторами: распространение ВИЧ-инфекции, увеличение распространения НТМБ в природе, демографические изменения — старение популяции и, безусловно, увеличение технических возможностей выявления НТМБ и расширение знаний об этой патологии клиницистов и микробиологов [1]. Важность НТМБ как клинической проблемы обозначилась в период первых лет эпидемии ВИЧ-инфекции, когда значительное число пациентов умерли от генерализованной МАС-инфекции. Практически одновременно с начала 1990-х гг. в экономически развитых странах отмечился неуклонный рост (в разы) заболеваемости НТМБ и у лиц с ВИЧ-негативным статусом [13].

Актуальность вопроса одновременного выявления в биологическом материале нетуберкулезных микобактерий и микобактериального туберкулезного комплекса [11] представляет большой интерес [11]. При анализе известных информационных источников, включая PubMed, нами не обнаружено схожих наблюдений у одного больного сочетанной инфекции *Mycobacterium avium* и *tuberculosis*.

Комплекс *Mycobacterium avium* является второй по распространенности причиной микобактериозов легких после *M. tuberculosis* [3].

Хотя 77 % заболеваний НТМБ проявляются прежде всего как легочные заболевания [4], НТМБ также поражает кожу, кости, суставы, лимфатическую систему и мягкие ткани [4, 5]. Почти все патогенные виды НТМБ могут вызывать инфекции кожи и мягких тканей. Клинически кожные микобактериальные инфекции проявляются по-разному, включая целлюлит, незаживающие язвы, подострые или хронические узловое поражения, абсцессы, поверхностный лимфаденит, бородавчатые повреждения кожи и др. [6]. Для раннего диагноза необходимо поддерживать высокую степень настороженности врачей различных специальностей в отношении пациентов с кожными заболеваниями, особенно при отрицательных результатах обычных микробиологических исследований биологических образцов [7].

Отсутствие национальных клинических рекомендаций, рандомизированных контролируемых исследований эффективности противомикробных препаратов при обнаружении НТМБ в настоящее время означает, что эмпирическая терапия может потерпеть неудачу и потребуются длительные курсы сочетанной антибактериальной терапии, что увеличит вероятность возникновения побочных эффектов [9].

Целью данного наблюдения является демонстрация сочетанной инфекции *Mycobacterium avium* и *tuberculosis*.

Пациент П., 29 лет, образование среднее, не работает. Антитела к ВИЧ не обнаружены. Заболел остро, когда почувствовал слабость, недомогание, появился кашель, субфебрильная лихорадка. Обратился к терапевту в поликлинику по месту жительства, с диа-

гнозом ОРВИ был пролечен антибактериальными препаратами широкого спектра действия (амоксиклав, цефтриаксон). Значительных улучшений не отметил, лихорадка и кашель сохранялись. При проведении рентгенологического исследования обнаружена патология в легких, и с подозрением на туберкулез органов дыхания был госпитализирован в клинику.

Поступил в состоянии средней тяжести, с жалобами на кашель с мокротой, субфебрильную лихорадку. При поступлении: в мокроте методами посева на среды Финн-II, Левенштейна — Йенсена, молекулярно-генетическим методом Real-Time PCR обнаружена ДНК микобактерий туберкулеза с устойчивостью к рифампицину, канамицину, чувствительных к изониазиду, этамбутолу, цикloserину, капреомицину, этионамиду, офлоксацину, ПАСК. В общем анализе крови: эритроциты 4,76, гемоглобин 131 г/дл, лейкоциты 7,6, палочкоядерные 2 %, сегментоядерные 54 %, эозинофилы 2 %, лимфоциты 30 %, моноциты 10 %, СОЭ 30 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок 101,4 г/л, креатинин 70 мкмоль/л, мочевины 2,2 ммоль/л, общий билирубин 25,5 мкмоль/л, прямой билирубин 9,4 мкмоль/л, АЛТ 22,6 ЕД/л, АСТ 67,1 ЕД/л.

На компьютерной томографии органов грудной клетки: пневмофиброз, деформация легочного рисунка по типу матового стекла, множественные разнокалиберные тонкостенные образования по типу сотового легкого. В S2 правого легкого множественные полиморфные очаги без четких контуров до 10×9 мм, область неомогенного затемнения без четких контуров до 31×21 мм, с наличием множественных полостей до 7×3×6 мм. Множественные внутригрудные лимфоузлы до 11 мм. Заключение: диссеминированный туберкулез S2 правого легкого в фазе распада и обсеменения (рис. 1–4).

УЗИ органов брюшной полости: лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства не лоцируются, диффузные изменения печени.

Фибробронхоскопия: диффузный двусторонний катаральный бронхит 1-й степени интенсивности воспаления.

На основании полученных данных установлен диагноз: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада, МБТ+, лекарственная устойчивость к рифампицину. Назначен курс лечения с учетом чувствительности выявленных микобактерий туберкулеза: пиперазид 1,5, моксифлоксацин 0,4, капреомицин 1,0, цикloserин 0,75, этамбутол 1,2.

При осмотре больного в отделении в области подмышечной впадины справа был обнаружен конгломерат сгруппированных узлов мягкоэластической консистенции розоватого цвета полушаровидной формы до 10 см в диаметре, безболезненные при пальпации. Больного данное образование не беспокоило, с его слов, узлы появились примерно около 6 месяцев назад, и он не обращал на них никакого внимания вследствие злоупотребления алкоголем.

Дерматологом, хирургом не осматривался (рис. 5).

С лечебно-диагностической целью произведено хирургическое иссечение кожного образования.

При гистологическом исследовании биоптата кожи из очага: выраженный акантоз, папилломатоз и гиперкератоз, местами единичные роговые кисты со слоистым содержимым, многочисленные округлые

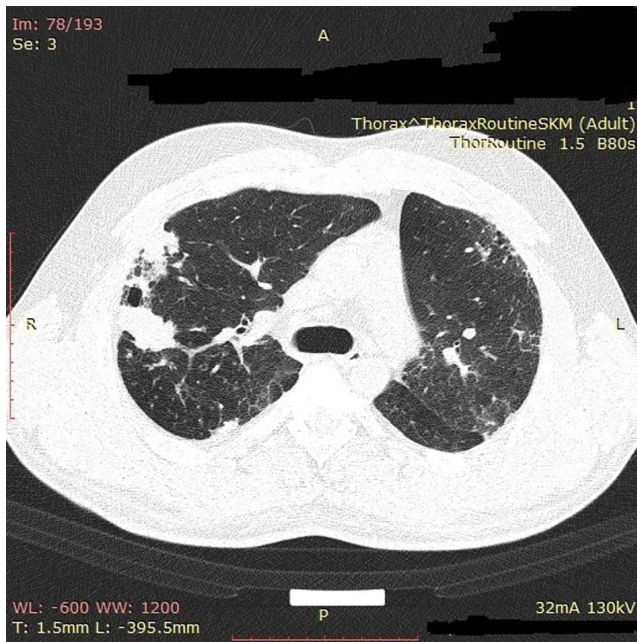


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки: диссеминированный туберкулез S2 правого легкого в фазе распада и обсеменения, T: 1,5 mm
 Fig. 1. Computed tomography of the chest: disseminated tuberculosis S2 of the right lung in the phase of decay and contamination, T: 1.5 mm

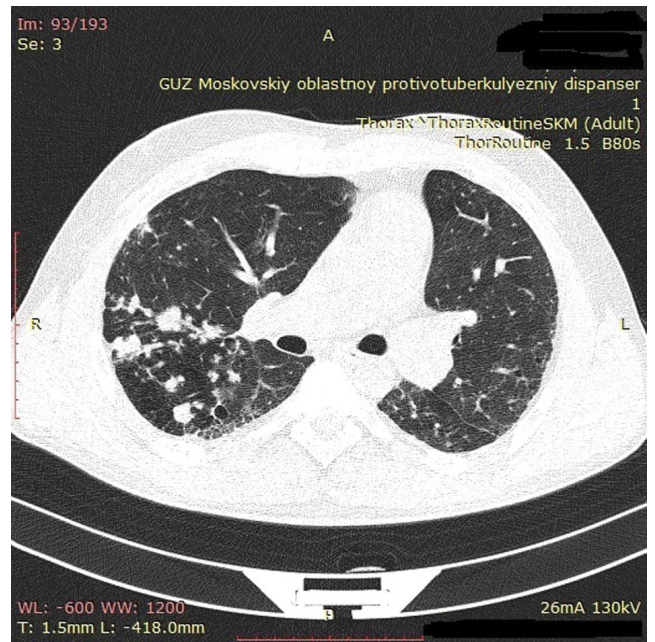


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки: диссеминированный туберкулез S2 правого легкого в фазе распада и обсеменения, T: 1,5 mm
 Fig. 2. Computed tomography of the chest: disseminated tuberculosis S2 of the right lung in the phase of decay and contamination, T: 1.5 mm

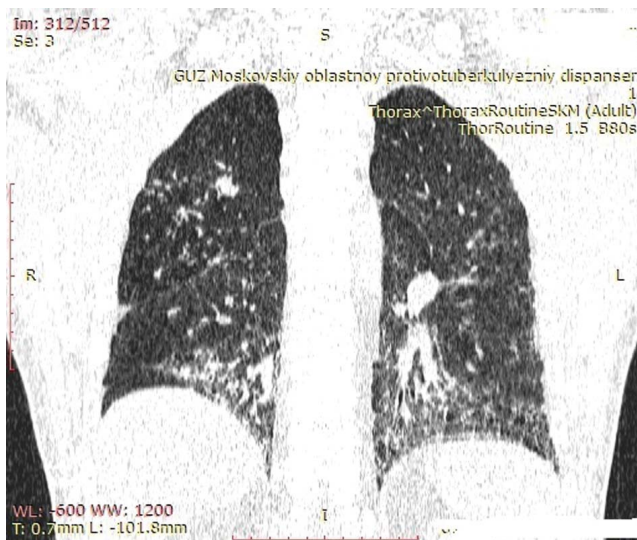


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки: диссеминированный туберкулез S2 правого легкого в фазе распада и обсеменения, T: 0,7 mm
 Fig. 3. Computed tomography of the chest: disseminated tuberculosis S2 of the right lung in the phase of decay and contamination, T: 0.7 mm

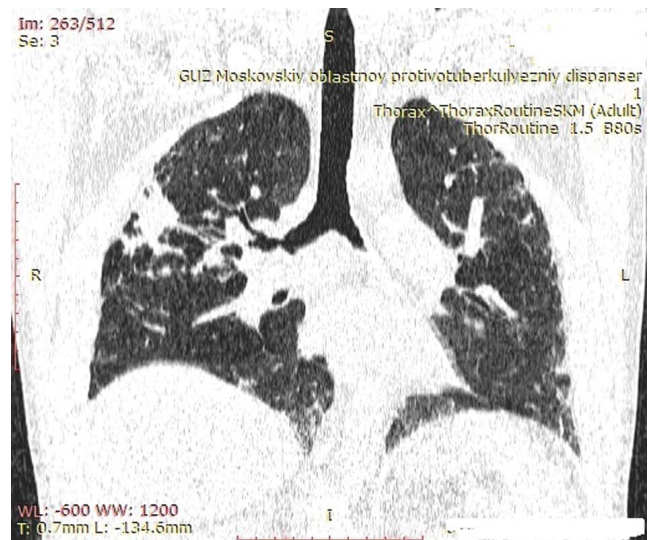


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки: диссеминированный туберкулез S2 правого легкого в фазе распада и обсеменения, T: 0,7 mm
 Fig. 4. Computed tomography of the chest: disseminated tuberculosis S2 of the right lung in the phase of decay and contamination, T: 0.7 mm

очаги казеозного некроза в широких капсулах из специфической грануляционной ткани и коллагеновых волокон с выраженным гиалинозом, расположенные в эпидермисе с захватом дермы и подкожной клетчатки, единичные гигантские многоядерные клетки типа Пирогова — Лангханса и инородных тел, в казеозных массах по всем полям многочисленные кальцинаты (рис. 6–8).

Методом микроскопии с окраской гистологических препаратов по Цилю — Нильсену обнаружены кислотоустойчивые микобактерии, посев операционного материала на жидкие питательные среды в системе ВасТес MGIT 960BD выявил рост нетуберкулезных микобакте-

рий. Методом ПЦР выявленные НТМБ идентифицированы как *M. avium*, ДНК МБТ в операционном материале не обнаружены.

Согласно клиническим рекомендациям, выделение НТМБ из закрытого очага при получении пробы в стерильных условиях (абсцесс, биопсия, операционный материал, ликвор, экссудат) является абсолютным критерием постановки диагноза микобактериоза [13].

Таким образом, клинический диагноз был пересмотрен: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада, МБТ+, лекарственная устойчивость к рифампицину. Микобактериоз кожи.



Рис. 5. Конгломерат сгруппированных узлов в подмышечной области справа
Fig. 5. A conglomerate of grouped nodes in the right axillary region

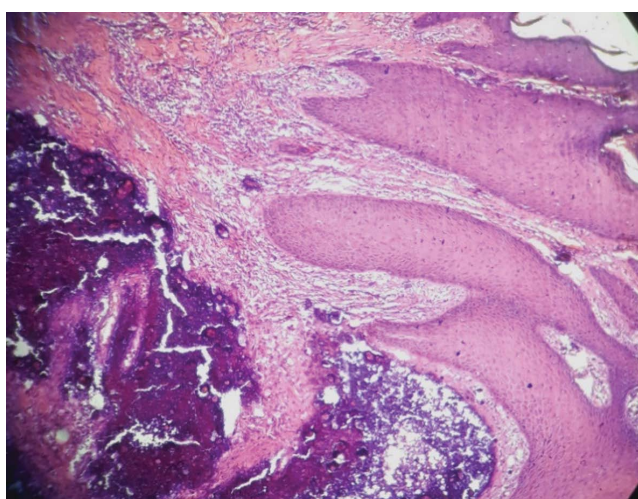


Рис. 6. Кальцинированные очаги казеозного некроза под многослойным плоским эпителием, окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$
Fig. 6. Calcined foci of caseous necrosis under the stratified squamous epithelium, hematoxylin-eosin staining, $\times 100$

Поскольку Национальные протоколы лечения микобактериозов, как и валидированные методики определения лекарственной чувствительности, отсутствуют, дальнейшее лечение пациента было продолжено по назначенной схеме с включением в нее кларитромицина.

На фоне терапии у больного было отмечено повышение мочевой кислоты до 791 мкмоль/л, незначительное повышение трансаминаз, в связи с чем потребовалась временная отмена препаратов, был проведен курс дезинтоксикационной терапии, назначены гепатопротекторы. Пиразинамид был отменен с заменой на протинамид 0,75. В данной комбинации терапия продолжена до 6 месяцев. В связи с регрессом дерматологического процесса кларитромицин был отменен. При лечении пациент получил до 205 доз противотуберкулезных препаратов и был выписан из стационара для дальнейшего наблюдения по месту жительства.

Используемая терапевтическая методика наряду с хирургическим вмешательством позволила достигнуть клинического выздоровления пациента. Послеоперационная рана зажила вторичным натяжением с формированием нормотрофического рубца (рис. 9).

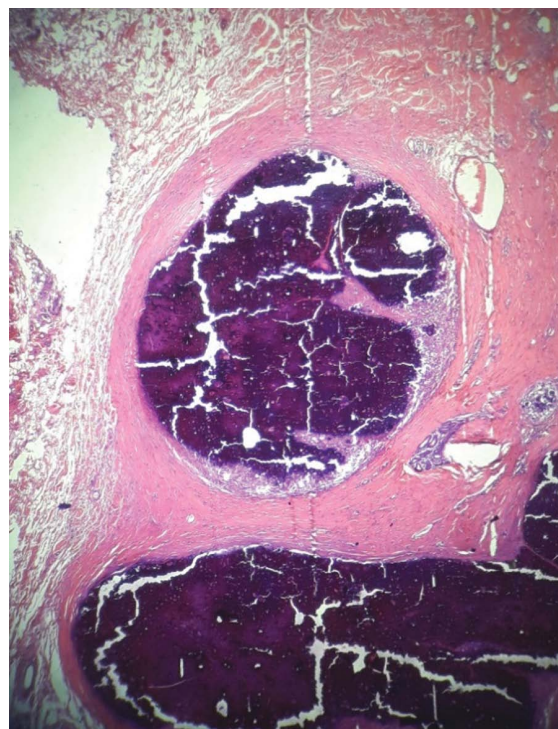


Рис. 7. Кальцинированные очаги казеозного некроза с гранулемой, окраска гематоксилин-эозином, $\times 40$
Fig. 7. Calcined foci of caseous necrosis with a granuloma, hematoxylin-eosin staining, $\times 40$

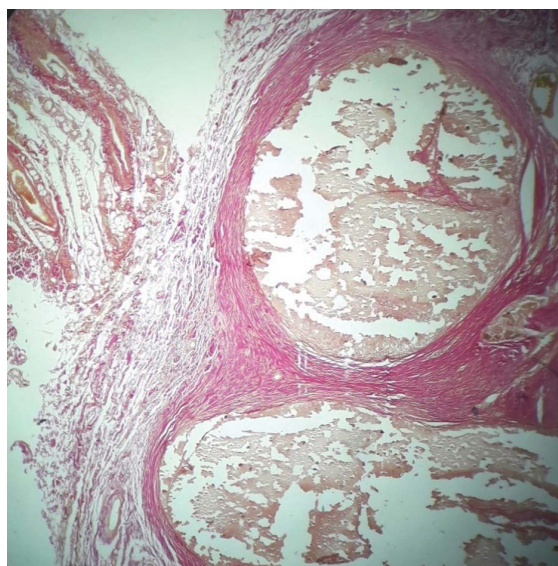


Рис. 8. Кальцинированные очаги казеозного некроза с гранулемой, окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$
Fig. 8. Calcined foci of caseous necrosis with a granuloma, hematoxylin-eosin staining, $\times 100$

Выводы

1. Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные нетуберкулезными микобактериями, недооцениваются клиницистами, что требует дополнительного освещения проблемы микобактериозов среди врачей различных специальностей.



Рис. 9. Клиническое выздоровление с формированием рубца
Fig. 9. Clinical recovery with scar tissue formation

2. Терапевтическая стратегия должна включать в себя потенциальное использование вспомогательной хирургии с целью морфологической верификации процесса [8]. Успех лечения кожного процесса в данном случае, по нашему мнению, был обусловлен в том числе и своевременным хирургическим вмешательством.

3. Существует потребность в более надежных методах оценки чувствительности выявленных возбудителей и отбора эффективной комбинированной

терапии. Даже после идентификации возбудителя могут возникать определенные сложности терапии, связанные с длительностью курса лечения, возможной токсичностью препаратов.

Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований эффективности противомикробных препаратов в отношении НТМБ в настоящее время означает, что эмпирическая терапия может потерпеть неудачу и потребуются длительные курсы сочетанной антибактериальной терапии, что увеличит вероятность возникновения побочных эффектов [9]. Научная база данных для большинства рекомендаций является узкой и в основном получена из ретроспективных когортных исследований [13]. Показания для клинического ведения пациентов с НТМБ требуют сотрудничества многих специалистов из разных клинических центров для получения достоверных данных, которые приведут к лучшему пониманию стратегии управления данной инфекцией. ■

Участие авторов:

Предоставление материалов исследования — Митрушкина В. И.
Выполнение лабораторных бактериологических исследований — Лазебный С. В.

Разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание текста — Ставицкая Н. В., Митрушкина В. И.

Проведение клинического наблюдения — Митрушкина В. И.
Редакция текста, внесение ценных замечаний, проверка критически важного интеллектуального содержания — Смердин С. В., Ставицкая Н. В., Лапырева И. А.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература/References

1. Литвинов В. И., Богородская Е. М., Борисов С. Е. (ред.) Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. М.: Триада, 2014. 254 с. [Litvinov V. I., Bogorodskaya E. M., Borisov S. E. (eds) Non-tuberculous mycobacteria, mycobacterioses. Moscow: Triada, 2014. 254 p. (In Russ.)]
2. Ryu Y. J., Koh W.-J., Daley C. L. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. *Tuberculosis and Respiratory Diseases (Seoul)*. 2016;79(2):74–84. DOI: 10.4046/trd.2016.79.2.74
3. Slany M., Ulmann V., Slana I. Avian Mycobacteriosis: Still Existing Threat to Humans. *Biomed Research International*. 2016;2016:4387461. DOI: 10.1155/2016/4387461
4. Cassidy P. M., Hedberg K., Saulson A., McNelly E., Winthrop K. L. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Dec 15;49(12):e124–e129. DOI: 10.1086/648443
5. Shih D. C., Cassidy P. M., Perkins K. M., Crist M. B., Cieslak P. R., Leman R. L. Extrapulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease Surveillance — Oregon, 2014–2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018 Aug 10;67(31):854–857. DOI: 10.15585/mmwr.mm6731a3
6. Franco-Paredes C., Marcos L. A., Henaó-Martínez A. F., Rodríguez-Morales A. J., Villamil-Gómez W. E., Gotuzzo E. et al. Cutaneous Mycobacterial Infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018 Nov 14;32(1). pii: e00069-18. DOI: 10.1128/CMR.00069-18
7. Alcaide F., Esteban J. Cutaneous and soft skin infections due to non-tuberculous mycobacteria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010 Jan;28 Suppl 1:46–50. DOI: 10.1016/S0213-005X(10)70008-2
8. Gonzalez-Santiago T. M., Drage L. A. Nontuberculous Mycobacteria: Skin and Soft Tissue Infections. *Dermatologic Clinics*. 2015 Jul;33(3):563–577. DOI: 10.1016/j.det.2015.03.017
9. Lamb R. C., Dawn G. Cutaneous non-tuberculous mycobacterial infections. *International Journal Dermatology*. 2014 Oct;53(10):1197–204. DOI: 10.1111/ijd.12528
10. Kim J. U., Ryu D. S., Cha C. H., Park S. H. Paradigm for diagnosing mycobacterial disease: direct detection and differentiation of Mycobacterium tuberculosis complex and non-tuberculous mycobacteria in clinical specimens using multiplex real-time PCR. *Journal of Clinical Pathology*. 2018 Sep;71(9):774–780. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204945
11. Ustinova V. V., Smirnova T. G., Sochivko D. G., Varlamov D. A., Larionova E. E., Andreevskaya S. N. et al. New assay to diagnose and differentiate between Mycobacterium tuberculosis complex and nontuberculous mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb)*. 2019 Jan;114:17–23. DOI: 10.1016/j.tube.2018.10.004
12. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(4):367–416.
13. Wassilew N., Hoffmann H., Andrejak C., Lange C. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration*. 2016;91(5):386–402. DOI: 10.1159/000445906

Информация об авторах

Вера Ивановна Митрушкина* — врач-дерматовенеролог высшей категории, ГБУЗ «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области; e-mail: vmitrushkina@rambler.ru, romit76@gmail.ru

Сергей Викторович Смердин — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-фтизиатр Министерства здравоохранения Московской области, заслуженный врач Российской Федерации, главный врач ГБУЗ «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области

Наталья Васильевна Ставицкая — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области

Ирина Алексеевна Лапырева — врач-фтизиатр высшей категории, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области

Сергей Вячеславович Лазебный — врач-бактериолог высшей категории, заведующий бактериологической лабораторией ГБУЗ «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области

Information about the authors

Vera I. Mitrushkina* — Dermatovenerologist of the highest qualification category, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Ministry of Health of the Moscow region; e-mail: vmitrushkina@rambler.ru, romit76@gmail.ru

Sergey V. Smerdin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Freelance TB Specialist of the Ministry of Health of the Moscow region, Honored Doctor of the Russian Federation, Head Doctor, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Ministry of Health of the Moscow region

Natalya V. Stavitskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Chief Physician for Clinical Expertise, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Ministry of Health of the Moscow region

Irina A. Lapyreva — TB Specialist of the highest qualification category, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Ministry of Health of the Moscow region

Sergey V. Lazebny — Bacteriologist of the highest qualification category, Head of the Bacteriological Laboratory, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Ministry of Health of the Moscow region