

ОСТРЫЙ МИЛИАРНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У ПАЦИЕНТКИ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Д.И. Гавриленко

Гомельский государственный медицинский университет

Приведены ретроспективные данные о двух последовательных госпитализациях пациентки с циррозом печени, у которой в исходе второй госпитализации на секции был выявлен острый милиарный туберкулез. Случай острого милиарного туберкулеза на фоне цирроза печени демонстрирует сложность диагностики, быстрое прогрессирование заболевания с летальным исходом.

KEYWORDS

miliary tuberculosis,
cirrhosis,
ascitic fluid

We result retrospective data about two consecutive hospitalisation of the cirrhotic patient at which the acute total miliary tuberculosis has been revealed on the autopsy. The case of acute miliary tuberculosis against cirrhosis shows of diagnostics complexity, rapid progressing of disease with a lethal outcome.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

милиарный
туберкулез,
цирроз печени,
асцитическая
жидкость

Милиарный туберкулез – форма прогрессирования туберкулеза вследствие массивного лимфогенного и гематогенного распространения *Mycobacterium tuberculosis* из легочного или внелегочного очага в различные органы. В структуре форм туберкулеза милиарный составляет 1–2 %. Предрасполагающими факторами для развития милиарного туберкулеза могут быть пожилой возраст, инфекции, в т. ч. вирус иммунодефицита человека, мальнутриция, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, трансплантация органа, силикоз, иммуносупрессивная терапия и беременность. Клинические симптомы обычно неспецифичны и включают лихорадку, озноб, ночную потливость, потерю массы тела и повышение уровня аминотрансфераз [2, 3, 5]. В литературе описаны и такие проявления острого милиарного туберкулеза, как септический шок, коагулопатия, острая печеночная и почечная недостаточность, панцитопения, эмпиема, острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность [3, 4, 6, 8]. Для диагностики необходимы исследование мокроты, лаважной жидкости, спинно-мозговой и асцитической жидкости, культуры крови. При отсутствии противотуберкулезного лечения милиарный туберкулез приводит к гибели больного.

У пациентов с ЦП иммунная система потенциально скомпрометирована перед бактериальными событиями, в том числе и перед туберкулезом. В литературе можно встретить мнение, что при ЦП развивается иммунодефицит, сходный с таковым при СПИДе [1, 4]. Печень – основной орган ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Первичное звено РЭС в печени – резидентные макрофаги (клетки Купфера). Роль клеток Купфера при реализации иннатного иммунного ответа заключается в распознавании, захватывании и фагоцитозе бактериальных продуктов из системы воротной вены. При декомпенсированном ЦП уменьшается количество клеток Купфера и нарушается их функциональная активность (механизмы фагоцитоза микроорганизмов) [1, 7]. Изменения касаются не только иннатного иммунитета. Проявления нарушения адаптивного иммунного ответа = снижение популяции и активации Т-клеток, уменьшение уровня IgA, угнетение продукции компонентов системы комплемента в крови, асцитической жидкости (АЖ). Следует отметить, что клинические и рентгенологические признаки, ответ на лечение обычно не отличаются от таковых у пациентов без ЦП [6].

Рассмотрим клинический случай острого милиарного туберкулеза у пациентки 37 лет с алкогольным ЦП.

Анамнез. В ноябре 2009 г. у пациентки появились снижение чувствительности и слабость в ногах. За медицинской помощью она не обращалась, в течение практически всего времени от начала заболевания ежедневно употребляла алкогольные напитки в большом количестве. В течение последующих нескольких месяцев снижение чувствительности голени и стоп становилось более выраженным, нарастала общая слабость, снижался аппетит, появилось сердцебиение. Около месяца назад стала замечать постепенное умеренное увеличение живота. Нарастание признаков болезни заставило пациентку отказаться от алкоголя. Однако абстиненция в течение 2 недель не привела к улучшению состояния. Пациентка перестала передвигаться без посторонней помощи из-за слабости в нижних конечностях, появилась лихорадка с повышением температуры тела до 38,2 °С.

Первая госпитализация. 01.02.2010 спустя 2 дня от начала лихорадки бригадой скорой помощи пациентка была доставлена в приемный покой городской клинической больницы с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения и острую респираторную вирусную инфекцию. При поступлении предъявляла жалобы на повышение температуры тела до 38,2 °С в течение 2 суток, выраженную слабость, «ватность» нижних конечностей, снижение чувствительности голени, стоп, невозможность самостоятельно передвигаться, сердцебиение, снижение аппетита, увеличение живота, длительный (более года) периодический малопродуктивный кашель.

Состояние пациентки – средней тяжести, положение активное, сознание ясное, критика к своему состоянию снижена. Правильного телосложения, статус питания удовлетворительный, кожа бледно-розовая, чистая, сухая. Склеры иктеричные. Лимфатические узлы пальпаторно не выявляются. Грудная клетка правильной формы, симметрично участвует в дыхании, частота дыхательных движений 16/мин. Над легкими при перкуссии выявлен ясный легочный звук, границы легких не изменены. Аускультативно в легких выявляется везикулярное дыхание с жестким оттенком в нижних отделах слева и справа. Область сердца и крупных сосудов не изменена. Границы не расширены, тоны сердца приглушены, нечастые экстрасистолы. ЧСС – 112/мин, АД 110/80 мм рт. ст. Живот умеренно увеличен в размерах, мягкий

и безболезненный при пальпации. Перкуторно отмечается притупление звука в отлогах местах. Симптом флюктуации отрицательный. Печень пальпируется на 3 см ниже края реберной дуги по правой среднеключичной линии, при пальпации безболезненная, поверхность плотная, гладкая, край заострен. Селезенка пальпаторно не выявляется. Физиологические отправления без особенностей. Неврологический статус: сила в ногах снижена до 4 баллов, рефлексы с ног отсутствуют, чувствительность снижена справа и слева по типу «перчаток», «чулок».

Пациентке проведено обследование. Общий анализ крови: эритроциты $3,13 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 107 г/л, лейкоциты $7,6 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула без особенностей, СОЭ 27 мм/ч, тромбоциты $271,9 \times 10^9/л$. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,7 ммоль/л, общий белок 77,5 г/л, альбумин 30,8 г/л, мочевина 5,8 ммоль/л, креатинин 0,076 ммоль/л, АСТ 0,10 мккат/л, АЛТ 0,13 мккат/л, общий билирубин 23,8 мкмоль/л. Коагулограмма: АЧТВ – 32,1 с, фибриноген – 3,7 г/л, протромбиновый индекс – 0,87. Спинно-мозговая жидкость: до центрифугирования: цитоз 2/3, эритроцитов нет, бесцветная, прозрачная; после центрифугирования – бесцветная, прозрачная, белок 0,36 г/л, хлориды 115 ед., глюкоза 3,8 ммоль/л. Анализ асцитической жидкости (АЖ): цвет желтый, слабо мутная, проба Ривальта положительная, белок 32,7 г/л, билирубин 9,07 мкмоль/л, α -амилаза 112 Е/л, при микроскопии лейкоцитов 15–18 в поле зрения, эритроциты 8–10 в поле зрения; при микроскопии в сетке Горяева количество нейтрофилов 9 в 1 мкл, при подсчете АЖ в автоматическом гематологическом анализаторе лейкоцитов 1400/мкл, нейтрофилов 500/мкл, эритроцитов 10/мкл. Результаты цитологического исследования АЖ: на фоне гомогенного бесструктурного вещества лимфоциты, гистиоциты, нейтрофилы, группы клеток мезотелия с признаками раздражения, атипичные клетки не обнаружены. Культуральное исследование АЖ роста микрофлоры не выявило. На основании результатов исследования АЖ диагностирован культуронегативный нейтрофильный асцит.

Антитела к сальмонеллезной группе, риккетсиям сыпного тифа не обнаружены. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, a-HCV-tot) не обнаружены. Общий анализ мочи: лейкоциты в большом количестве. Рентгенография органов грудной клетки: 03.02.2010 патологии не выявлено, 17.02.2010 – левосторонняя полисегментарная пневмония в нижней доле, левосторонний гидроторакс; 25.02.2010 – признаки венозного застоя в легких, кардиомегалия, левосторонний гидроторакс. Эзофагогастродуоденоскопия: эрозивный рефлюкс-эзофагит, гастропатия, дуоденопатия, хроническая язва передней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки. ЭКГ: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 136/мин, частая суправентрикулярная экстрасистолия, признаки нагрузки на левый желудочек, диффузные изменения в миокарде. Компьютерная томография головного мозга: аномалия развития – расширение ретроцеребеллярного субарахноидального пространства. Эхокардиография: камеры сердца не расширены, створки митрального клапана локально уплотнены, сократительная способность миокарда хорошая, сепарация листовок перикарда в диастолу до 2–3 мм. Эхокардиография повторно: сепарация листовок перикарда по задней стенке левого желудочка до 4 мм в диастолу, незначительное количество жидкости в перикарде, данных за вегетации не выявлено. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек: признаки хронического панкреатита,

выраженной жировой дистрофии печени, возможно, с переходом в цирроз, гидроторакс. УЗИ малого таза: в малом тазу и брюшной полости умеренное количество свободной жидкости. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости: признаки выраженного жирового гепатоза с исходом в цирроз, портальная гипертензия, асцит, левосторонний гидроторакс, данных за опухолевый процесс не выявлено. В течение 29 дней госпитализации у пациентки отмечалась субфебрильная и фебрильная лихорадка ремиттирующего характера.

На основании проведенных исследований был установлен основной диагноз: «Дисметаболическая полиневропатия, сенсомоторная форма с нижним выраженным парапарезом, нарушением функции ходьбы. ФК 3». Сопутствующий диагноз: «ЦП неуточненной этиологии (вероятно, алкогольный), декомпенсированный. Портальная гипертензия: асцит. ПЭ 2 ст., культуронегативный нейтрофильный асцит. Класс тяжести В по Child-Pugh. Хроническая язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом. Внебольничная полисегментарная пневмония в нижней доле левого легкого неуточненной этиологии, средней степени тяжести. ДН I. Хронический пиелонефрит, обострение. Полифакторная анемия легкой степени».

Лечение: внутривенные инфузии глюкозы, витаминов, антибиотиков (ципрофлоксацин, цефепим, цефазолин, амикацин), пирарцетам, эмоксипин, маннит, фуросемид, пентоксифиллин, нейромидин, омепразол, amitриптилин, фурадонин, ацетилсалициловая кислота.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки медленно улучшалось. Функция ходьбы постепенно восстанавливалась, сохранялись слабость в ногах и снижение чувствительности. По данным рентгеновского контроля пневмония разрешилась.

По рекомендации проведенного накануне консилиума, собственному настоянию пациентку 02.03.2010 перевели на амбулаторное лечение по месту жительства под наблюдением невролога, терапевта, гастроэнтеролога. Рекомендованы: контроль показателей красной крови и рентгенография органов грудной клетки через 2 недели, эхокардиография через месяц, контроль органов брюшной полости через месяц. Исключить употребление алкоголя.

Вторая госпитализация. Спустя 6 недель 13.04.2010 пациентка была доставлена машиной скорой помощи в приемный покой городской клинической больницы с диагнозом: «Токсическая и печеночная энцефалопатия, цирроз печени, портальная гипертензия». В приемном покое: жалобы не конкретизирует, при детальном расспросе отмечает выраженную общую слабость, боль в ногах, невозможность ходить.

Состояние пациентки тяжелое, положение активное, сознание ясное, но критика к своему состоянию снижена. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Температура тела 36,8 °С. Кожа бледно-розовая, чистая, умеренно влажная, на передней брюшной стенке расширение подкожных вен. Склеры иктеричные. Лимфатические узлы пальпаторно не выявляются. Грудная клетка симметрично участвует в дыхании, частота дыхательных движений 16/мин. Над легкими при перкуссии выявлен ясный легочный звук, границы легких не изменены. Аускультативно в легких выявляется ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах больше справа. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений 120/мин,

АД 60/40 мм рт. ст. Живот увеличен в размерах, мягкий и безболезненный при пальпации. Перкуторно отмечается притупление звука в отлогах местах. Печень перкуторно выявляется ниже края реберной дуги на 3 см по правой среднеключичной линии. При пальпации безболезненная, поверхность гладкая, край заострен. Селезенка пальпаторно не выявляется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: активные движения в нижних конечностях ограничены из-за слабости, рефлексы на конечностях резко снижены, нарушение чувствительности по полиневритическому типу в нижних конечностях.

По тяжести состояния пациентка госпитализирована в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Были проведены следующие исследования. Общий анализ крови: эритроциты $4,04 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 126 г/л, лейкоциты $18,8 \times 10^9/л$, палочкоядерные 12 %, сегментоядерные 78 %, лимфоциты 10 %, моноциты 0 %, эозинофилы 0 %, СОЭ 15 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,3 ммоль/л, общий белок 85,4 г/л, мочевины 9,3 ммоль/л, креатинин 0,101 ммоль/л, общий билирубин 40,7 мкмоль/л (конъюгированный 28,4 мкмоль/л, неконъюгированный 12,3 мкмоль/л), K^+ 2,5 ммоль/л, Na^+ 118 ммоль/л, Cl^- 89 ммоль/л, Ca^{2+} 0,73 ммоль/л. Коагулограмма: АЧТВ 39,4 с, фибриноген А 3,9 г/л, фибриноген В положительный, протромбиновый индекс 0,79. Общий анализ мочи: цвет – насыщенный желтый, реакция – кислая, белок 0,25 г/л, эритроциты 15–20 в поле зрения, лейкоциты 12–15 в поле зрения. Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных теней не выявлено, легочный рисунок обогащен, корни структурные, высокое стояние правого купола диафрагмы, уплощение левого купола диафрагмы, средостение не смещено, левосторонний гидроторакс. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 114/мин, резко выраженные диффузные изменения в миокарде. УЗИ органов брюшной полости и почек: признаки хронического панкреатита, признаки цирроза печени, асцит, диффузные изменения в паренхиме обеих почек.

Проведена консультация невролога (заключение: дисметаболическая полиневропатия, сенсомоторный вариант с выраженным нижним парапарезом, нарушением функции ходьбы), хирурга (данных за острое хирургическое заболевание органов брюшной полости на момент осмотра не выявлено).

Диагноз консилиума: «Цирроз печени, возможно, токсический, декомпенсированный, портальная гипертензия: асцит, печеночная энцефалопатия 2–3 ст., гепаторенальный синдром, печеночно-клеточная недостаточность средней степени тяжести, прогностический класс тяжести С по Child-Pugh. Хроническая язва луковицы 12-перстной кишки, ремиссия».

В течение первых суток, проведенных в отделении, интенсивной терапии и реанимации, состояние пациентки оставалось стабильно тяжелым. Гемодинамические показатели несколько стабилизировались (АД – 100/60 мм рт. ст., ЧСС – 92–106 уд/мин). В общем анализе крови понизился уровень лейкоцитов до $13,5 \times 10^9/л$, уменьшился сдвиг формулы влево при неизменных нормальных показателях красной крови. Биохимический анализ крови: уровень общего билирубина приблизился к верхней границе нормы (23,0 мкмоль/л). На вторые сутки ближе к вечеру стало нарастать угнетение сознания вплоть до полного отсутствия контакта с пациенткой, отсутствие реакции на раздражители. В 21.00 резко ухудшились гемодинамические показатели: АД 70/30 мм рт. ст., брадикардия (52 уд/мин). Несмотря на введение вазопрессоров, в 22.50 на кардиомониторе зафиксирована изолиния, АД не определялось, дыхание поверхностное, 4–6/мин. Реанимационные мероприятия в полном объеме эффекта не дали. Констатирована биологическая смерть.

Заключительный диагноз

Основной:

1. ЦП, криптогенный, класс тяжести В по Child-Pugh.
2. Токсическая нефропатия. Острый пиелонефрит?

Осложнения. Портальная гипертензия. Асцит. Печеночная энцефалопатия 2–3 ст. Отек головного мозга? Умеренная гепатоцеллюлярная недостаточность. ОПН.

Сопутствующий. Язва луковицы 12-перстной кишки, ремиссия, рубцово-язвенная деформация 12-перстной кишки. Хронический эрозивный гастрит. Дисметаболическая миокардиодистрофия. Дисметаболическая полиневропатия, сенсомоторная форма, нижний парапарез, нарушение функции ходьбы. ФК 3.

Патологоанатомический диагноз

Основной. Острый милиарный туберкулез с наличием продуктивно-некротических узелков в легких, селезенке, париетальной и висцеральной брюшине.

Фоновое заболевание. Хроническая алкогольная интоксикация: алкогольная энцефалопатия, полинейропатия, хронический индуративный панкреатит вне обострения, мелкоузловой цирроз печени.

Осложнения. Асцит-перитонит (2080 мл). Двусторонний серозно-фибринозный плеврит (400 мл). Гепаторенальный синдром. Отек и набухание вещества головного мозга. Острые язвы пилоробульбарного отдела.

Сопутствующие заболевания. Хроническая язва луковицы 12-перстной кишки в стадии обострения. Клеточная лейомиома матки.

Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики туберкулеза у пациентки с ЦП, которая заключается в стертости клинических признаков туберкулеза, преобладании в клинической картине синдрома интоксикации, быстром прогрессировании процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Garsia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis // *J. Hepatol.* 2005; 42: 585–592.
2. Golden M.P., Vikram H.R. Extrapulmonary tuberculosis: an overview // *Am. Fam. Physician.* 2005; 72: 1761–1768.
3. Lim K.H., Chong K.L. Multiple organ failure and septic shock in disseminated tuberculosis // *Singapore Med. J.* 1999; 40: 176–178.
4. Miliary tuberculosis as a cause of acute empyema / J.R. Runo [et al.] // *Respiration.* 2003; 70: 529–532.
5. Military tuberculosis: new insights into and old disease / S.K. Sharma [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* 2005; 5: 415–430.
6. Vadillo M., Corbella X., Carratala J. AIDS presenting as septic shock caused by *Mycobacterium tuberculosis* // *Scand. J. Infect. Dis.* 1994; 26: 105–106
7. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the International Ascites Club / F. Wong [et al.], on behalf the International Ascites Club // *Gut.* 2005; 54: 718–725.
8. Zhang J., Handorf C. Miliary tuberculosis presenting as acute respiratory distress syndrome, septic shock, DIC, and multiorgan failure // *Tenn. Med.* 2004; 97: 164–166.

Поступила 17.09.2014