



Клинический случай успешного лечения генерализованного туберкулеза у пациентки с промиелоцитарным лейкозом

В.В. ТИНЬКОВА^{1,2}, Л.Д. НАЗАРОВА¹, П.В. СЕНЧИХИН¹, Н.В. КУЗЬМИНА^{1,2}, М.А. БУЛГАКОВ²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ, Москва, РФ

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический пример, демонстрирующий сложности диагностики туберкулеза у пациентки с острым промиелоцитарным лейкозом на фоне терапии дериватами ретиноевой кислоты и триоксида мышьяка. Своевременность и индивидуальность лечебно-диагностической тактики позволили эффективно закончить курс лечения острого промиелоцитарного лейкоза и генерализованного туберкулеза, получив по этим заболеваниям излечение.

Ключевые слова: туберкулез, гемобластозы, промиелоцитарный лейкоз, вторичный иммунодефицит.

Для цитирования: Тинькова В.В., Назарова Л.Д., Сенчихин П.В., Кузьмина Н.В., Булгаков М.А. Клинический случай успешного лечения генерализованного туберкулеза у пациентки с промиелоцитарным лейкозом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 82–91. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-82-91>

A Clinical Case of Successful Treatment of Generalized Tuberculosis in a Patient with Promyelocytic Leukemia

V.V. TINKOVA^{1,2}, L.D. NAZAROVA¹, P.V. SENCHIKHIN¹, N.V. KUZMINA^{1,2}, M.A. BULGAKOV²

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents a clinical case describing difficulties of diagnosing tuberculosis in a patient with acute promyelocytic leukemia during therapy with retinoic acid derivatives and arsenic trioxide. Immediacy and individual approach to treatment and diagnosing tactics made it possible to effectively complete the course of treatment for acute promyelocytic leukemia and generalized tuberculosis achieving a cure of these diseases.

Key words: tuberculosis, hemoblastoses, promyelocytic leukemia, secondary immunodeficiency.

For citation: Tinkova V.V., Nazarova L.D., Senchikhin P.V., Kuzmina N.V., Bulgakov M.A. A clinical case of successful treatment of generalized tuberculosis in a patient with promyelocytic leukemia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 82–91. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-82-91>

Для корреспонденции:

Тинькова Валентина Вячеславовна
E-mail: TinkovaVV@nmrc.ru

Correspondence:

Valentina V. Tinkova
Email: TinkovaVV@nmrc.ru

Введение

В Российской Федерации за последние 10 лет отмечается стабильное снижение показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза [1]. В период улучшения эпидемической ситуации наиболее восприимчивой группой для данной инфекции являются лица из групп риска. В важную и большую группу медицинского риска входят лица с иммунодефицитными состояниями [2]. Это обусловлено тем, что лечение многих заболеваний связано с формированием вторичного иммунодефицита, но это способствует развитию у них ту-

беркулеза [10, 14]. Одним из таких заболеваний являются гемобластозы [9, 12, 15, 16].

При полихимиотерапии гемобластоза (ГБ), основанной на иммуносупрессии, после завершения курса или на фоне его может развиваться туберкулез (ТБ). Несвоевременная диагностика ТБ при быстром прогрессировании, характерном для пациентов с иммунодефицитом, увеличивает вероятность летального исхода, нивелируя все успехи лечения гемобластоза [12].

Ряд исследователей отмечают объективные причины поздней диагностики ТБ у пациентов с ГБ: сходство клинической картины с другими инфек-

циями и проявлением основного заболевания (лихорадка, потливость, потеря массы тела, лимфаденопатия), неспецифичность рентгенологических проявлений, низкая информативность иммунологических тестов на ТБ, высокая частота внелегочных локализаций ТБ [9, 16, 21]. Зачастую диагноз ТБ требует проведения эндоскопических и даже хирургических биопсий с использованием микробиологических и молекулярно-генетических методов для обнаружения МБТ или ДНК МБТ. В литературе отмечены и сложности лечения туберкулеза у больных с гемобластомами [11, 19]. Неблагоприятные эффекты полихимиотерапии гемобластозов требуют формирования индивидуального режима химиотерапии туберкулеза и использования симптоматических средств.

Мы имеем опыт лечения таких больных и представляем клинический случай диагностики и успешного лечения генерализованного туберкулеза у пациентки с промиелоцитарным лейкозом.

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) относят к острым миелоидным лейкозам, которые представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови, возникающих в результате мутации в стволовой клетке-предшественнице гемопоэза, в результате блокируется дифференцировка и начинается неконтролируемая пролиферация недифференцируемых опухолевых кроветворных клеток, вытесняющих нормальные. При ОПЛ обнаружен феномен дифференцировки бластных клеток под воздействием дериватов ретиноевой кислоты, что является вариантом таргетной терапии. В последние годы арсенал лечения данного вида лейкоза был расширен за счет триоксида мышьяка, являющегося одним из наиболее активных биологических средств. Если ранее ОПЛ относился к лейкозам с очень неблагоприятным течением, то использование программного лечения сочетанием препаратов полностью трансретиноевой кислоты и/или триоксида мышьяка позволяют достичь излечения и высоких показателей выживаемости пациентов [5, 6]. Основными токсическими эффектами, связанными с данным протоколом лечения ОПЛ, являются нейтропения, тромбоцитопения, лекарственное поражение печени и удлинение интервала QT [3, 13]. Мы нашли единичные публикации по диагностике и лечению туберкулеза у пациентов с ОПЛ, получавшим терапию дериватами полностью трансретиноевой кислоты и триоксида мышьяка [7, 10, 16, 22].

Клинический случай

Пациентка К., 56 лет, заболела остро с появления тонзиллита и лихорадки, лечилась самостоятельно амоксициллином+клавуланатом (4 дня) и цефтриаксоном (7 дней) с положительным эффектом. Через месяц (01.12.21 г.) состояние ухудшилось, появилась фебрильная лихорадка. При обследовании в

общем анализе крови: гемоглобин – 79-90 г/л, лейкоциты – 0,4-0,6x10⁹/л, тромбоциты – 120-180 x10⁹/л. Получала терапию дексаметазоном. Госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ Гематологии» 17.12.21 г. При поступлении отмечалось тяжелое состояние, обусловленное инфекционными заболеваниями (двусторонняя пневмония, мукозит, энтеропатия) с длительной фебрильной лихорадкой (в течение 2 недель), отечным синдромом, электролитными нарушениями (калий – 2,5 ммоль/л, натрий – 124 ммоль/л), гипоальбуминемией (24,5 г/л).

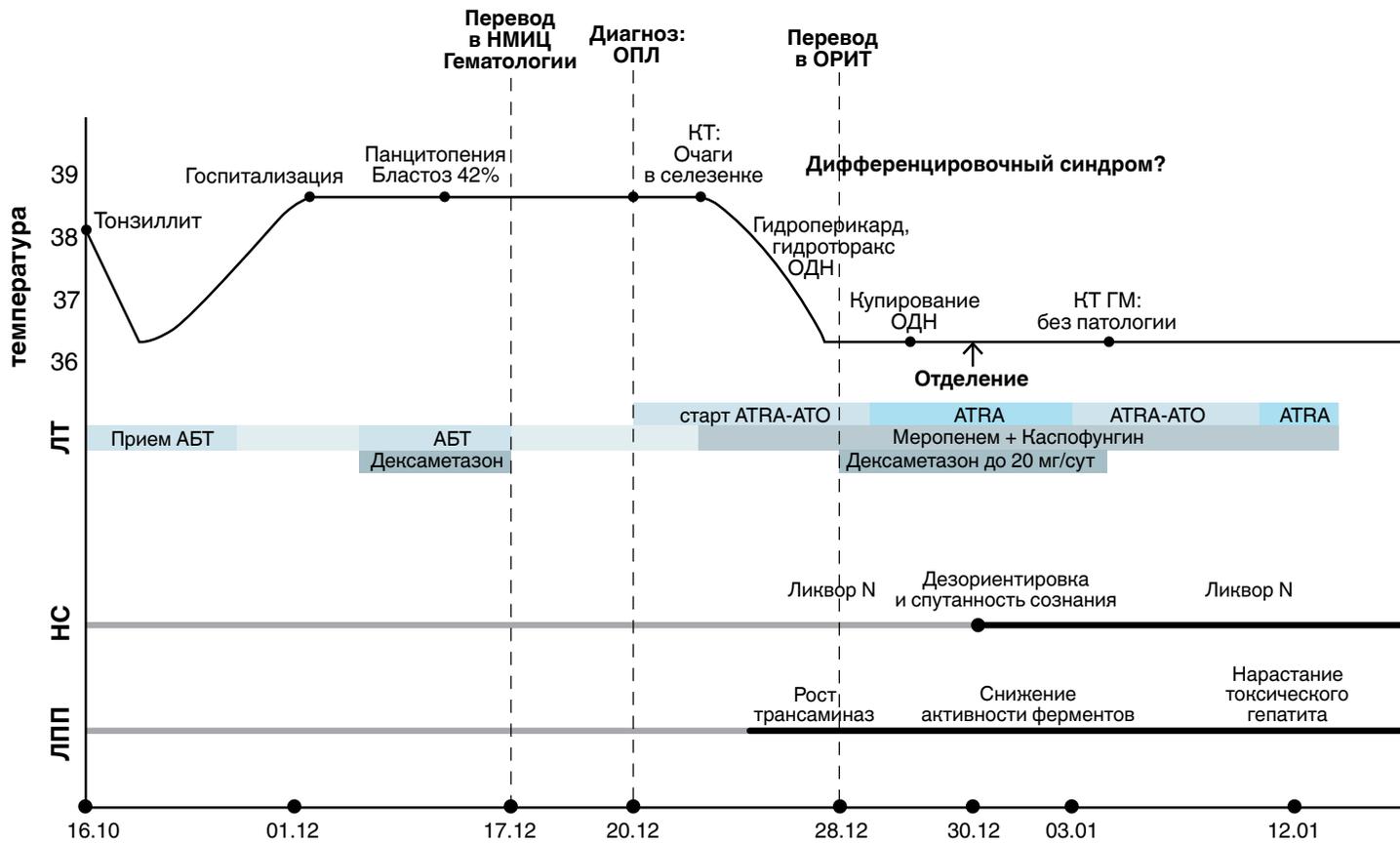
При проведении исследования костного мозга выявлена инфильтрация его бластными клетками до 85%, морфологическая картина соответствует промиелоцитарному лейкозу, гипергранулярному варианту. Данные иммунофенотипирования костного мозга: CD45+, CD117+, HLA-DR+, CD38+, CD11+, CD13+, CD15low+, CD33+, CD64+, CD65+, CD71+, MPO+Lysozyme. Методом FISH в 92% ядер выявлена транслокации t (15, 17) q (24, 21). На основании полученных данных установлен диагноз: Острый промиелоцитарный лейкоз, гипергранулярный вариант, группа низкого риска.

Клиническая динамика и последовательность появления симптомов с учетом тяжести состояния, побочных реакций на терапию промиелоцитарного лейкоза, развитие инфекционных осложнений схематично представлены на рис. 1.

В соответствии с протоколами лечения 20.12.21 г. начата терапия полностью трансретиноевой кислотой и триоксидом мышьяка в полных дозах согласно схеме АТРА-АТО. Проводилась противомикробная терапия меропенемом и каспифунгином, коррекция электролитных нарушений, диуретическая терапия, заместительная терапия компонентами крови, альбумином. На фоне комплексного лечения достигнута нормализация температуры, коррекция электролитных нарушений.

На фоне проводимой терапии по схеме АТРА-АТО в динамике через 7 дней (27.12.21 г.) отмечено увеличение ЧСС до 105 уд/мин, удлинение стандартизованного интервала QT до 490 мс, замедление внутрипредсердной и атриовентрикулярной проводимости, появление гидроперикарда, гидроторакса с прогрессированием острой дыхательной недостаточности. По данным ЭХО-КГ выявлены признаки перегрузки обоих предсердий и правого желудочка, значительная митральная и трикуспидальная недостаточность, умеренная недостаточность клапана легочной артерии и увеличение ее диаметра, незначительная легочная гипертензия, признаки перикардита, двухсторонний гидроторакс, ателектаз в нижних отделах правого легкого, признаки отека легочной ткани.

Пациентка переведена в отделение реанимации, где выполнена пункция правой плевральной полости, эвакуировано 1100 мл серозной жидкости (роста микроорганизмов не получено). В связи с отрицательной динамикой для исключения оппортунистических инфекций выполнена бронхоскопия



Принятые сокращения:

ЛТ – лекарственная терапия
НС – неврологический статус

ЛПП – лекарственное поражение печени
ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз

Рис.1 Клиническая динамика и последовательность появления симптомов с учетом тяжести состояния

Fig. 1. Changes in clinical signs and sequence of symptoms, taking into account the severity of the condition

с получением жидкости бронхоальвеолярного лаважа (роста микроорганизмов не получено).

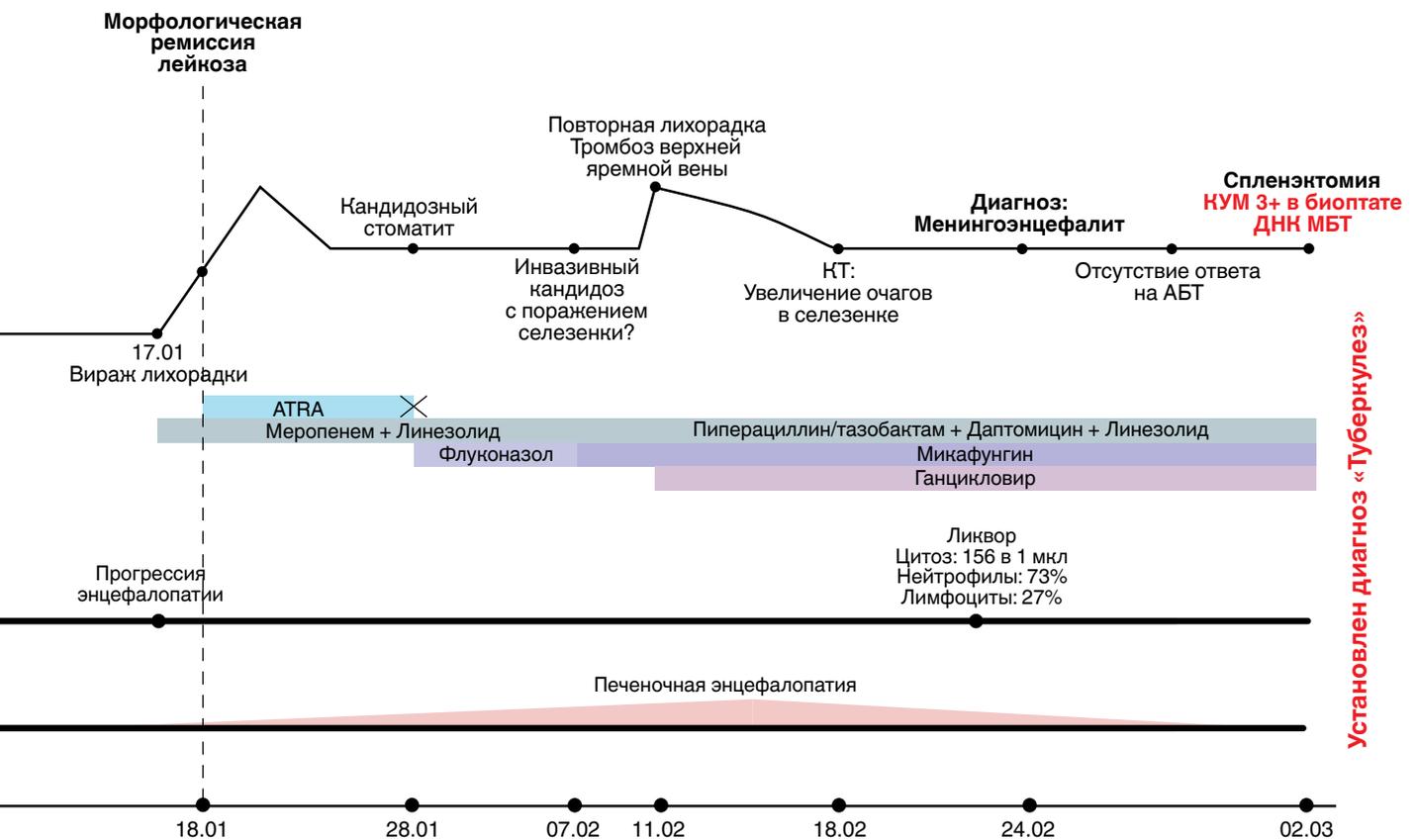
С учетом клинических проявлений заподозрен дифференцировочный синдром. Дифференцировочный синдром – специфическое осложнение терапии АТО и/или АТРА, в основе которого лежит чрезмерно быстрое созревание опухолевых клеток, приводящее к системному воспалительному ответу и полиорганной недостаточности. Основными клиническими проявлениями дифференцировочного синдрома являются нарастающая одышка, отечный синдром, лихорадка, отеки, плевральный или перикардиальный выпот, нарушение свертываемости крови, острое почечное повреждение, развитие инфильтратов в легких [4].

В отделении реанимации проводилась терапия дексаметазоном до 20 мг/сут., антимикробная, противоотечная, гастропротекторная, антиаритмическая, трансфузионная терапия, коррекция электролитных нарушений; 28.12.21г. продолжен курс АТРА-АТО, доза триоксида мышьяка снижена до 0,1 мг/кг, но он был отменен 29.12.21 г. в связи с дальнейшим удлинением интервала QT, высоким риском развития

жизнеугрожающих нарушений ритма, продолжающимся ростом печеночных трансаминаз.

В результате проводимой терапии в отделении реанимации состояние пациентки стабилизировалось, получен отрицательный водный баланс, разрешился генерализованный отечный синдром. Через 3 дня (30.12.21 г.) пациентка в стабильном состоянии переведена в отделение, где продолжен прием третиноина, меропенема, каспофунгина, диуретическая терапия и коррекция хронической сердечной недостаточности.

В связи с эпизодами дезориентированности и спутанности сознания 01.01.22 г. пациентке проведена КТ головного мозга, очаговой патологии не выявлено. Продолжалась плановая терапия, постепенно был отменен дексаметазон (полная отмена с 03.01.22 г.); 02.01.22 г., в связи со снижением активности печеночных ферментов и стабилизацией интервала QTc, была возобновлена терапия триоксидом мышьяка. Однако появились и нарастали признаки токсического гепатита, усилились заторможенность и дезориентированность, и с 09.01.22 г. триоксид мышьяка был отменен. На фоне приема



АТРА – трансретиновая кислота
АТО – триоксид мышьяка

третинина, меропенема, каспофунгина и симптоматических средств тяжелое состояние сохранялось, нарастали признаки печеночной недостаточности, цитолитического синдрома, электролитные нарушения. В связи с энцефалопатией 10.01.22 г. была повторно выполнена КТ головного мозга и люмбальная пункция. Очаговой патологии не выявлено; в ликворе – показатели в пределах нормы, вирусологические и микробиологические исследования отрицательны. Изменения на ЭЭГ соответствовали энцефалопатии, вероятно, печеночного генеза.

С 12.01.22 г. прекращены прием третинина и антимикробная терапия; 18.01.22 г., по результатам исследования костного мозга установлена морфологическая ремиссия, отмечалась полная нормализация показателей гемограммы. С 18.01.22 г. по 28.01.22 г. возобновлена терапия третинином совместно с антибактериальной терапией меропенемом, амикацином, флуконазолом из-за возобновления лихорадки и развития кандидозного стоматита. На фоне проводимого лечения отмечалось увеличение трансаминаз, усугубление энцефалопатии, снижение белково-синтетической функции печени. Сохранялась субфебрильная температура без явных новых очагов инфекции. С 07.02.22 г. в связи с возможным инвазивным кандидозом с поражением селезенки была начата терапия микафунгином. К 10.02.22 г.

появилась лихорадка до 38,2°С, выявлен тромбоз верхней яремной вены. Из-за высокого риска развития сепсиса к терапии были добавлены антибиотики резерва: даптомицин и пиперациллина/тазобактам. Сохранение лихорадки на фоне массивной антимикробной и антимикотической терапии требовало продолжение поиска новых очагов инфекции.

На компьютерной томографии органов брюшной полости от 18.02.22 г. определялось увеличение количества и размеров ранее выявленных очагов в селезенке. В ликворе 24.02.22 г. выявлены воспалительные изменения без детекции возбудителя: цитоз до 156 в 1 мкл (нейтрофилы – 73%, лимфоциты – 27%), ДНК ЦМВ в ликворе 500 копий, бактериальный агент не выявлен. Диагностирован менингоэнцефалит неуточненной этиологии.

При повторном исследовании костного мозга 02.03.22 г. подтверждена ремиссия ОПЛ. Однако прогрессировала панцитопения, сохранялась потребность в массивной заместительной терапии компонентами крови. На фоне проводимой антибактериальной терапии меропенемом (6 г/сут), линезолидом, ганцикловиром и микафунгином сохранялась фебрильная лихорадка; 02.03.22 г., учитывая отсутствие ответа на противомикробную терапию, увеличение очагов поражения в селезенке, диссеминацию инфекционного процесса с вовлечением

ЦНС, прогрессирующую панцитопению, по жизненным показаниям была выполнена спленэктомия. При микробиологическом исследовании операционного материала обнаружены кислотоустойчивые микроорганизмы. Операционный материал был отправлен на исследование в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. В операционном материале 10.03.22 г. выявлена ДНК МБТ в средней бактериальной нагрузке. С диагнозом генерализованный туберкулез пациентка 11.03.22 г. переведена в ФГБУ «НМИЦ ФПИ».

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» общее состояние тяжелое, обусловлено хронической интоксикацией, сердечной недостаточностью II ст. (по NYHA), выраженной иммуносупрессией, развившихся вследствие основного заболевания, длительного приема гормональных препаратов и курса терапии АТО – АТРА.

В объективном статусе отмечено, что телосложение пациентки было нормостеническое (рост 152 см, масса тела 55 кг, ИМТ 23,81). Оценка по шкале Глазго 13-14 баллов, была доступна продуктивному контакту, на вопросы отвечала односложно, быстро истощалась, была пассивна, адинамична, ориентирована во времени и пространстве. Кожные покровы были бледные, влажные, с иктеричным («бронзовым») оттенком. Периферические лимфатические узлы не были увеличены. Отмечалась пастозность лица, отеков на конечностях не определялось. При аускультации над поверхностью легких выслушивалось ослабленное дыхание, над нижними отделами справа дыхание не проводилось, слева было резко ослаблено. В левой подмышечной области выслушивались единичные влажные хрипы. Частота дыхательных движений была 18-20 в минуту, отмечалась одышка при разговоре, минимальной физической нагрузке. Сатурация кислорода – 88%. Тоны сердца были приглушены, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 83 в мин, артериальное давление (АД) 120/81 мм рт. ст. Живот был увеличен в объеме, мягкий, безболезненный, отмечалась вялая перистальтика, перитонеальные симптомы не определялись. Печень была увеличена, выступала на 3 см из-под края реберной дуги.

В неврологическом статусе поражения черепно-мозговых нервов, очаговой симптоматики не было, отмечалась периодическая головная боль, рвота, ригидность затылочных мышц на 0,5-1,0 см, положительный симптом Кернига, небольшой парез п. facialis справа, параличей, парезов не выявлялось.

При поступлении в общем анализе крови отмечалась панцитопения: гемоглобин – 83 г/л, эритроциты – $2,94 \times 10^{12}$, лейкоциты – $2,94 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 89×10^9 /л, СОЭ – 25 мм/ч, лейкоцитарная формула: нейтрофилы – 66,7%, лимфоциты – 28,6%, моноциты – 4,1%, эозинофилы – 0,3%, базофилы – 0,3%. По данным биохимического анализа крови выявлена гипопропротеинемия – 60 г/л, гипоальбуминемия – 27,7 г/л, гипербилирубинемия за счет пря-

мой фракции: билирубин общий – 28,0 мкмоль/л, билирубин прямой – 15,7 мкмоль/л.

С учетом клинической картины проведена люмбальная пункция. Ликвор вытекал под повышенным давлением 80 капель в минуту, прозрачный. При исследовании выявлен цитоз 96 клеток в 1 мкл (нейтрофилы – 66%, лимфоциты – 34%), белок – 1,25 г/л, глюкоза – 1,25 ммоль/л (глюкоза крови – 4,2 ммоль/л), хлориды – 103 ммоль/л. В крови выявлены антитела к грибам рода *Aspergillus spp.* и *Candida*.

При исследовании биологического материала на МБТ в биоптате селезенки выявлены ДНК МБТ без детерминант лекарственной устойчивости (впоследствии получен рост МБТ на жидких питательных средах, лекарственная чувствительность сохранена). При исследовании ликвора 08.04.22 г. также обнаружена ДНК МБТ, рост МБТ не получен. При исследовании мокроты и мочи – МБТ и ДНК МБТ отрицательны всеми методами.

В мазке из зева 07.04.22 г. получен рост *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae* в титре 10^6 с лекарственной устойчивостью к левофлоксацину, ципрофлоксацину, тобрамицину, меропенему, ампициллину, гентамицину, цефтазидиму, эртапенему.

По данным КТ органов грудной клетки от 09.03.22 г., во всех отделах обоих легких имеются множественные центрилобулярные микроузелки, компрессионные ателектазы в S8 левого легкого и линейные ателектазы в нижних долях обоих легких. В правой плевральной полости определяется выпот с толщиной слоя до 14 мм. В верхнем этаже переднего средостения определяется увеличение внутригрудных лимфатических узлов в виде конгломератов, в группе 2R размер 33x26 мм; в группе 7 – до 20 мм. Камеры сердца расширены. В полости перикарда выпот большого объема. Слева поддиафрагмально выявлено отграниченное скопление жидкости. УЗИ плевральных полостей от 14.03.22 г. показало наличие правостороннего гидроторакса объемом до 400-500 мл, левостороннего – 200-300 мл.

Данные Эхо-КГ от 14.03.22 г.: в полости перикарда определяется свободная анэхогенная жидкость, за задней стенкой ЛЖ – 27 мм, за ПЖ – 7 мм. Размеры всех полостей сердца в норме. Толщина миокарда левого желудочка в норме. Локальных нарушений сократимости не определяется. Сократительная функция ЛЖ умеренно снижена. Митральная регургитация 2 степени. Сбросов крови нет.

При проведении УЗИ брюшной полости от 15.03.22 г. выявлены явления асцита (свободная жидкость в малом тазу – 300 мл, над правой долей печени толщина слоя до 1 см, под левым куполом диафрагмы – до 1 см,) признаки калькулезного холецистита, состояние после спленэктомии.

На основании проведенного обследования был сформулирован клинический диагноз: Комбинированное заболевание. Генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких в фазе ин-

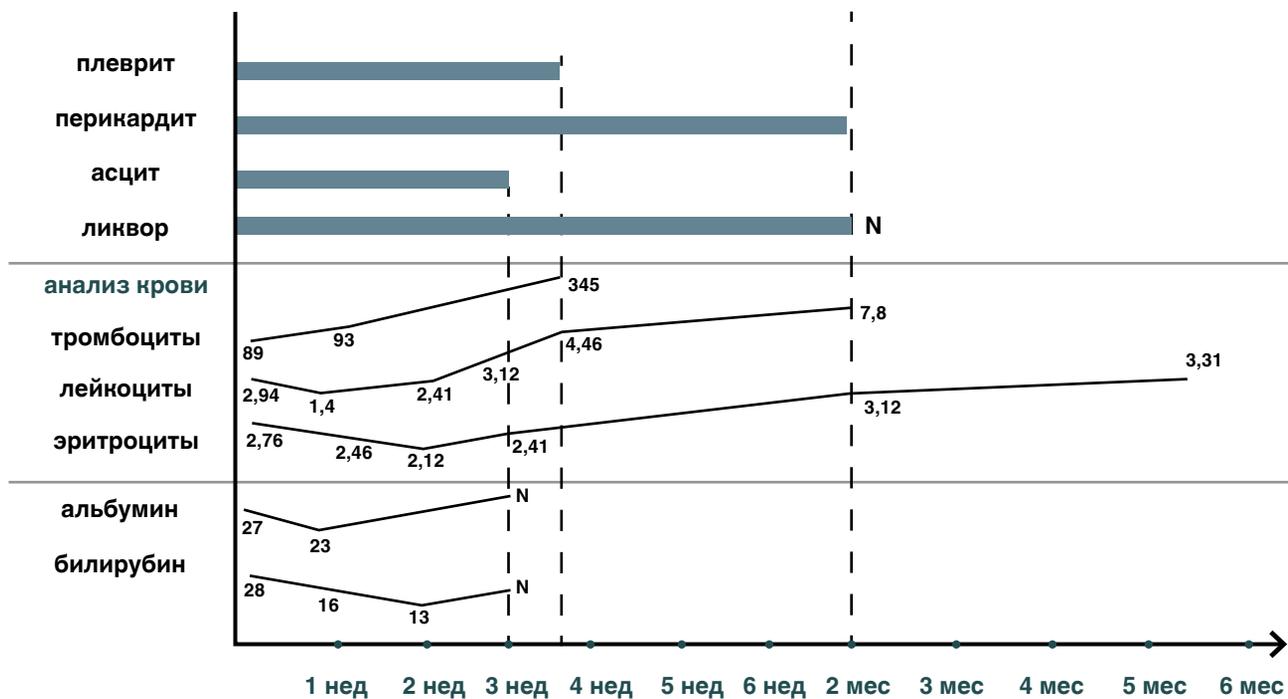


Рис. 2. Пациентка К. Сроки нормализации клинических симптомов и лабораторных данных на фоне лечения туберкулеза (N – нормализация показателя)

Fig. 2. Patient K. Timeframes for resolution of clinical symptoms and improvement of laboratory parameters during tuberculosis treatment (N – the parameter returns to normal)

фильтрации, туберкулезный менингоэнцефалит, тяжелое течение, туберкулез внутренних органов: туберкулез селезенки, туберкулезный полисерозит: асцит, плеврит, перикардит; Состояние после спленэктомии от 02.03.22 г. Острый промиелоцитарный лейкоз, ремиссия от 18.01.22 г. ЦМВ-инфекция (лабораторная ремиссия на фоне полученной противовирусной терапии). Осложнения: анемия средней степени тяжести, лейкопения, гипокалийемия, гипоальбуминемия. Дилатационная кардиомиопатия смешанной этиологии, кардиомегалия, недостаточность митрального клапана 3 степени, трикуспидального клапана 3 степени, клапана легочной артерии 2 степени. ХСН 2 ФК. Отечный синдром. Кальциноз митрального клапана. Желчекаменная болезнь. Токсический гепатит с преобладанием холестаза, острая печеночная недостаточность (желтуха, энцефалопатия, гипокоагуляция) в анамнезе. Снижение белково-синтетической функции печени. Вторичная надпочечниковая минералокортикоидная недостаточность.

В течение первых трех недель терапии ТБ проводился практически ежедневный мониторинг общего анализа крови: сохранялись выраженная лейкопения, анемия, тромбоцитопения. С 28.03.22 г. отмечалась постепенная нормализация количества тромбоцитов в общем анализе крови. С 07.04.22 г. прослеживалась тенденция к нормализации уровня лейкоцитов, с 12.04.22 г. лейкопения не отмечалась, сохранялась анемия умеренной степени. С 11.05.22 г. отмечена нормализация уровня гемоглобина, ко-

личество эритроцитов по нижней границе нормы. Весь период наблюдения пациентки сохранялась умеренно ускоренная СОЭ.

С учетом состояния пациентки, анамнеза лекарственной терапии, изменений, выявленных при обследовании, была сформирована индивидуальная схема химиотерапии ТБ: изониазид 10% раствор внутривенно, левофлоксацин 0,5 г внутривенно (постепенно доза была увеличена до 0,75 г), теризидон 0,5 г в два приема, этамбутол 1,2 г, амикацин 0,75 г (в/в, затем перевод на в/м путь введения). Впоследствии при купировании явлений панцитопении, менингеального синдрома амикацин заменен на линезолид в дозе 0,4 г. Попытка увеличить дозу линезолида до 0,6 г приводила к уменьшению количества эритроцитов до $2,0 \times 10^9/\text{л}$, снижению уровня гемоглобина ниже 80 г/л. В качестве противоотечной терапии были назначены парентерально глюкокортикостероиды, инфузии магнесии, мочегонная терапия. Симптоматически с учетом показателей крови проводилась инфузия эритроцитарной массы и тромбоцитарного концентрата. Наличие вторичной надпочечниковой минералокортикоидной недостаточности в течение первых трех недель требовало круглосуточного введения калия и назначения флурдокортизона.

На фоне проводимой терапии ТБ состояние пациентки существенно улучшилось. Динамика нормализации основных синдромов и лабораторных показателей представлена на рис. 2.

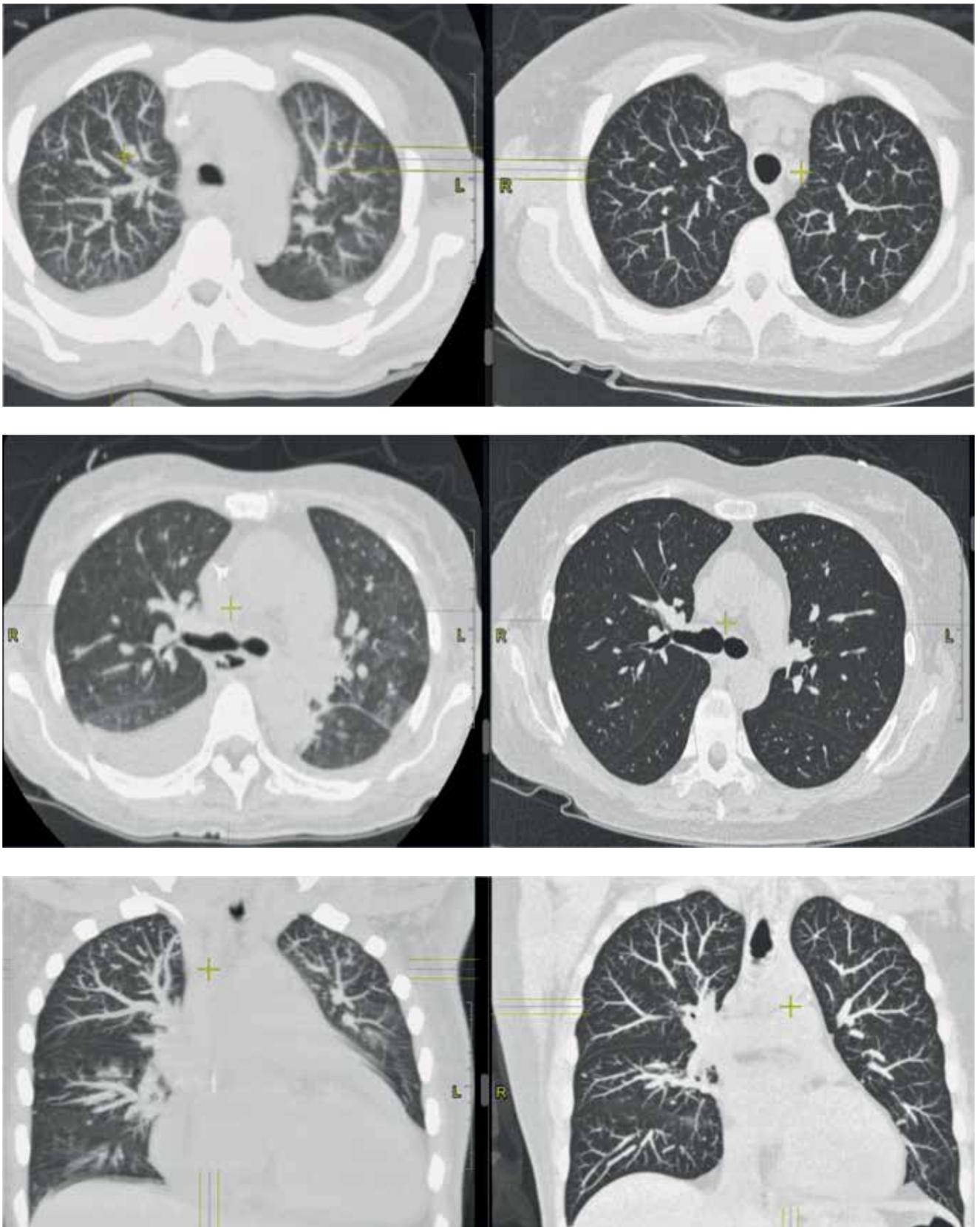


Рис. 3. Пациентка К. Динамика изменений на КТ ОГК и фронтальная реконструкция на фоне курса противотуберкулезной терапии (левая колонка – до начала лечения туберкулеза, правая – на момент выписки из фтизиатрического стационара)

Fig. 3. Patient K. Changes in the chest CT and frontal reconstruction during the course of anti-tuberculosis therapy (left column – before the start of tuberculosis treatment, right – at the time of discharge from TB hospital)

Нормализация температуры и исчезновение менингеального синдрома произошло в течение первого месяца терапии ТБ. Полное разрешение полисерозита (плеврита, перикардита, асцита) зарегистрировано в течение 2-х месяцев в следующей последовательности: асцит – на 2-3 неделе, плеврит – на 5 неделе, перикардит – на 8 неделе. Отмечена также нормализация лабораторных показателей: уже на 3 неделе зарегистрирована нормализация количества тромбоцитов, на 6 неделе – лейкоцитов, к концу 4-го месяца – показателей красной крови. Нормальные значения ликвора достигнуты на 10 неделе терапии ТБ.

Данные КТ ОГК в динамике представлены на рис. 3.

На фоне лечения отмечено уменьшение количества и размеров центрилобулярных микроузлов, полное рассасывание плеврального и перикардального выпота, значительное уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов. На фоне 6-месячного курса лечения туберкулеза для контроля промиелоцитарного лейкоза дважды проведена стерильная пункция с консультацией гематолога, обострения не отмечено. Пациентка выписана для продолжения лечения до 12 месяцев под наблюдением фтизиатра по месту жительства с контрольными визитами через 3 и 6 месяцев. Через 1,5 года после контрольного обследования в ПТД по месту жительства и консультации в ФГБУ НМИЦ ФПИ пациентка переведена в 3 группу диспансерного наблюдения. По заключению гематологов зафиксировано излечение промиелоцитарного лейкоза.

Комментарий

Представленный клинический пример демонстрирует сложности диагностики туберкулеза у пациентки с острым промиелоцитарным лейкозом на фоне терапии дериватами ретиноевой кислоты и триоксида мышьяка. Наличие неврологической симптоматики, лихорадка на фоне нейтропении и лекарственного поражения печени требовали дифференциальной диагностики между прогрессированием основного заболевания, нежелательными реакциями на проводимое лечение и присоединением инфекционных осложнений, в том числе, туберкулеза. Традиционные методы обследования на туберкулез (исследование мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и плеврального выпота на КУМ и ДНК МБТ) не дали положительных результатов. Диагноз был верифицирован при гистологическом и микробиологическом исследовании препарата удаленной селезенки. Одновременное поражение легких, внутригрудных лимфатических

узлов, плевры, перикарда, головного мозга, селезенки, органов брюшной полости было расценено как генерализованный туберкулез.

В этом клиническом примере показаны подходы к формированию противотуберкулезной терапии после проведенного курса лечения лейкоза с развитием токсических эффектов. При сохранении лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, согласно клиническим рекомендациям, при лекарственно-чувствительном туберкулезе показано назначение 4 препаратов 1 ряда: изониазида, рифампицина, этамбутола и пиразинамида. Однако данная комбинация обладает выраженным гепатотоксическим эффектом, а у пациентки была гипербилирубинемия, гипопроteinемия, гипоальбуминемия, а в анамнезе – токсическая печеночная энцефалопатия на фоне терапии лейкоза. Поэтому в схему была включена только парентеральная форма изониазида с постепенным повышением дозы с 5 до 10 мг/кг и этамбутол (низкий потенциал гепатотоксичности). Также состояние пациентки не позволило назначить линезолид из-за выраженной миелосупрессии. Попытка назначить бедаквилин была безуспешной, первая доза – 0,1 мг привела к увеличению интервала QT до 485 мс с появлением выраженной одышки, слабости, отеков на нижних конечностях и синкопальному состоянию. В схему лечения был добавлен левофлоксацин как препарат с наименьшим риском кардиотоксичности и возможностью парентерального введения, а также теризидон и амикацин (низкий риск токсического действия на печень и на удлинение интервала QT). Необходимо отметить, что генерализованный туберкулез с поражением головного мозга требовал выхода на терапевтические дозировки в кратчайшие сроки без риска отмены препаратов из-за плохой переносимости. Индивидуально сформированный режим химиотерапии позволил длительно проводить химиотерапию и быстро получить выраженный положительный эффект. До купирования миелосупрессии противотуберкулезная терапия проводилась на фоне трансфузий компонентов крови (эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, тромбоцитов), назначались курсы глюкокортикоидов. В качестве симптоматических средств при лечении использовались гепатопротекторы (адemetионин и урсодезоксихолевая кислота), витамины группы В, мочегонные препараты.

Своевременность и индивидуальность лечебно-диагностической тактики позволили эффективно закончить курс лечения острого промиелоцитарного лейкоза и генерализованного туберкулеза, получив излечение по этим заболеваниям.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Васильева И.А., Самоилова А.Г., Зимина В.Н., Ловачева О.В., Абрамченко А.В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 8-12. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>
2. Лапшина И. С., Цыбикова Э. Б., Котловский М. Ю. Группы риска заболевания туберкулезом органов дыхания среди взрослого населения Калужской области // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 20-28. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-20-28>
3. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Галстян Г.М., Кузьмина Л.А., Домрачева Е.В., Двирнык В.Н., Савченко В.Г. Лечение взрослых больных острым промиелоцитарным лейкозом по протоколу AIDA // Терапевтический архив. – 2013. – № 7. – С.10-17.
4. Семенова А.А., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Факторы риска развития дифференцировочного синдрома у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом // Онкогематология – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 50-56. <http://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-3-50-56>
5. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Семенова А.А., Фидарова З.Т., Соколов А.Н., Галстян Г.М., Спиринов М.В., Грибанова Е.О., Сысоева Е.П., Двирнык В.Н., Наумова И.Н., Обухова Т.Н., Глинщикова О.А., Клясова Г.А., Чабая Ю.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. Рискодантированная терапия триоксидом мышьяка в сочетании с полностью транс-ретиновой кислотой больных впервые выявленным острым промиелоцитарным лейкозом // Гематология и трансфузиология. – 2021. – Т. 66, № 2. – С. 168-191. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191>
6. Федеральные клинические рекомендации «Промиелоцитарный лейкоз». Москва, 2022 г.
7. Abdullah A.S., Adel A.M., Hussein R.M., Abdullah M.A., Yousaf A., Mudawi D., Mohamed S.F., Nashwan A.J., Soliman D., Ibrahim F., Yassin M.A. Hypercalcemia and acute pancreatitis in a male patient with acute promyelocytic leukemia and pulmonary tuberculosis // Acta Biomed. – 2018. – Vol. 89, № 3-S. – P. 23-27. <http://doi.org/10.23750/abm.v89i3-S.7216>
8. Boldig K., Kiamos A., Matthews-New T., Omman R., Quan W. Acute Promyelocytic Leukemia Treatment Masking Hepatic Tuberculosis: A Management Dilemma // Journal of Hematology (North America). – 2023. – № 12. Available at: <https://thejh.org/index.php/jh/article/view/1109/731> [Accessed 17.08.2024]
9. Chen C.Y., Sheng W.H., Cheng A., et al. Clinical characteristics and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* disease in adult patients with hematological malignancies // BMC Infect Dis. – 2011. – № 11. – P. 324. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-324>
10. Dropulic L.K., Dropulic L.K., Lederman H.M. Overview of infections in the immunocompromised host // Microbiol Spectr. – 2016. – № 4. – P. 4. <http://doi.org/10.1128/microbiolspec>
11. Jain A., Jain A., Prakash G., Singh C., Lad D., Khadwal A., Suri V., Malhotra P., Kumari S., Varma N., Varma S. Analysis of Clinical Profile and Outcome of Tuberculosis in Patients with Acute Leukemia // Indian J Hematol Blood Transfus. – 2018. – Vol. 34, № 3. – P. 430-442. <http://doi.org/10.1007/s12288-017-0875-z>
12. Liu C.J., Hong Y.C., Liu C.J., Hong Y.C., Teng C.J., Hung M.H., Hu Y.W., Ku F.C., Chen Y.T., Chien S.H., Yeh C.M., Chen T.J., Chiou T.J., Gau J.P., Tzeng C.H. Risk and impact of tuberculosis in patients with chronic myeloid leukemia: a nationwide population-based study in Taiwan // Int J Cancer. – 2015. – Vol. 136, № 8. – P. 1881-1887. <http://doi.org/10.1002/ijc.29201>
13. Lo-Coco F. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for APL // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, № 2. – P. 111-121.
14. Machuca I., Vidal E., Machuca I., Vidal E., de la Torre-Cisneros J., Rivero-Román A. Tuberculosis in immunosuppressed patients // Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). – 2018. – Vol. 36, № 6. – P. 366-374. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.009>
15. Mishra P., Kumar R., Mishra P., Kumar R., Mahapatra M., Sharma S., Dixit A., Chatterjee T., Choudhry D.R., Saxena R., Choudhry V.P. Tuberculosis in acute leukemia: a clinico-hematological profile // Hematology. – 2006. – Vol. 11, № 5. – P. 335-340. <http://doi.org/10.245330600915818>
16. Omri H., Taha El Omri H., Taha R., Ibrahim W., Kassem N., Szabados L., El Sabah H., Abid F.B., Gamiel A., Al Khinji A., Szmegielski W., Hasan S. and Al Hijji I. Diagnostic Delay and Associated Clinical Features of Tuberculosis among Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia in Doha, Qatar // Journal of Tuberculosis Research. – 2018. – № 6. – P. 49-62.
17. Palta A., Dhiman P., Cruz S.D. ZBTB16-RARα variant of acute promyelocytic leukemia with tuberculosis: a case report and review of literature // Korean J Hematol. – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 229-232. <http://doi.org/10.5045/kjh.2012.47.3.229>
1. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N., Lovacheva O.V., Abramchenko A.V. Chemotherapy for tuberculosis in Russia – the story continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 8-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>
2. Lapshina I.S., Tsybikova E.B., Kotlovskiy M.Yu. Groups at high risk of developing respiratory tuberculosis among adult population of Kaluga Oblast. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 11, pp. 20-28. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-20-28>
3. Parovchinkova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Klyasova G.A., Galstyan G.M., Kuzmina L.A., Domracheva E.V., Dvirnyk V.N., Savchenko V.G. Treatment of adult patients with acute promyelocytic leukemia according to the AIDA protocol. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2013, no. 7, pp. 10-17. (In Russ.)
4. Semenova A.A., Troitskaya V.V., Galtseva I.V., Parovichnikova E.N. Risk factors for a differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Oncohematology*, 2023, vol. 18, no. 3, pp. 50-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-3-50-56>
5. Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Semenova A.A., Fidarova Z.T., Sokolov A.N., Galstyan G.M., Spirin M.V., Griбанова E.O., Sysoeva E.P., Dvirnyk V.N., Naumova I.N., Obukhova T.N., Glinshchikova O.A., Klyasova G.A., Chabaeva Yu.A., Kulikov S.M., Savchenko V.G. Risk-adapted combined therapy with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid for de novo acute promyelocytic leukaemia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*, 2021, vol. 66, no. 2, pp. 168-191. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191>
6. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii Promiyelotsitarnyy leykoz*. [Federal guidelines for promyelocytic leukaemia]. Moscow, 2022.
7. Abdullah A.S., Adel A.M., Hussein R.M., Abdullah M.A., Yousaf A., Mudawi D., Mohamed S.F., Nashwan A.J., Soliman D., Ibrahim F., Yassin M.A. Hypercalcemia and acute pancreatitis in a male patient with acute promyelocytic leukemia and pulmonary tuberculosis. *Acta Biomed*, 2018, vol. 89, no. 3-S, pp. 23-27. <http://doi.org/10.23750/abm.v89i3-S.7216>
8. Boldig K., Kiamos A., Matthews-New T., Omman R., Quan W. Acute promyelocytic leukemia treatment masking hepatic tuberculosis: a management dilemma. *Journal of Hematology (North America)*, 2023, no. 12. Available: <https://thejh.org/index.php/jh/article/view/1109/731> Accessed August 17, 2024
9. Chen C.Y., Sheng W.H., Cheng A. et al. Clinical characteristics and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* disease in adult patients with hematological malignancies. *BMC Infect. Dis.*, 2011, no. 11, pp. 324. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-324>
10. Dropulic L.K., Dropulic L.K., Lederman H.M. Overview of infections in the immunocompromised host. *Microbiol. Spectr.*, 2016, no. 4, pp. 4. <http://doi.org/10.1128/microbiolspec>
11. Jain A., Jain A., Prakash G., Singh C., Lad D., Khadwal A., Suri V., Malhotra P., Kumari S., Varma N., Varma S. Analysis of clinical profile and outcome of tuberculosis in patients with acute leukemia. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.*, 2018, vol. 34, no. 3, pp. 430-442. <http://doi.org/10.1007/s12288-017-0875-z>
12. Liu C.J., Hong Y.C., Liu C.J., Hong Y.C., Teng C.J., Hung M.H., Hu Y.W., Ku F.C., Chen Y.T., Chien S.H., Yeh C.M., Chen T.J., Chiou T.J., Gau J.P., Tzeng C.H. Risk and impact of tuberculosis in patients with chronic myeloid leukemia: a nationwide population-based study in Taiwan. *Int. J. Cancer*, 2015, vol. 136, no. 8, pp. 1881-1887. <http://doi.org/10.1002/ijc.29201>
13. Lo-Coco F. Retinoic acid and arsenic trioxide for APL. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 2, pp. 111-121.
14. Machuca I., Vidal E., Machuca I., Vidal E., de la Torre-Cisneros J., Rivero-Román A. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.)*, 2018, vol. 36, no. 6, pp. 366-374. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.009>
15. Mishra P., Kumar R., Mishra P., Kumar R., Mahapatra M., Sharma S., Dixit A., Chatterjee T., Choudhry D.R., Saxena R., Choudhry V.P. Tuberculosis in acute leukemia: a clinico-hematological profile. *Hematology*, 2006, vol. 11, no. 5, pp. 335-340. <http://doi.org/10.245330600915818>
16. Omri H., Taha El Omri H., Taha R., Ibrahim W., Kassem N., Szabados L., El Sabah H., Abid F.B., Gamiel A., Al Khinji A., Szmegielski W., Hasan S. and Al Hijji I. Diagnostic delay and associated clinical features of tuberculosis among adult patients with acute myeloid leukemia in Doha, Qatar. *Journal of Tuberculosis Research*, 2018, no. 6, pp. 49-62.
17. Palta A., Dhiman P., Cruz S.D. ZBTB16-RARα variant of acute promyelocytic leukemia with tuberculosis: a case report and review of literature. *Korean J. Hematol.*, 2012, vol. 47, no. 3, pp. 229-232. <http://doi.org/10.5045/kjh.2012.47.3.229>

18. Platzbecker U., Avvisati G., Cicconi L., Thiede C., Paoloni F., Vignetti M., Ferrara F., et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, № 6. – P. 605-612. <http://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1982>
19. Qbal P., Soliman A., De Sanctis V., Yassin M.A. Association of tuberculosis in patients with chronic myeloid leukemia: a treatment proposal based on literature review // *Expert Rev Hematol.* – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 211-217. <http://doi.org/10.1080/17474086.2021.1875818>
20. Realegeno S., Adeyiga O., Winston D.J., Beard O.E., Garner O.B., Yang S. Utilization of whole genome sequencing for resolution of discrepant *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility results: A case report // *IDCases.* – 2021. – № 26. – P. e01308. <http://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01308>
21. Villa V.D., Moreno E.M., Zapata N. Clinical Features and Diagnostic Delay of Tuberculosis (TB) in Patients with Acute Myeloid Leukemia. (AML) // *Blood.* – 2019. – Vol. 134, Suppl. 1. – P. 5114. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-128158>
22. Yang F.Y., Shao L., Su J., Zhang Z.M. Carrimycin in the treatment of acute promyelocytic leukemia combined with pulmonary tuberculosis: A case report // *World J Clin Cases.* – 2024. – Vol. 12, № 3. – P. 623-629. <http://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i3.623>
18. Platzbecker U., Avvisati G., Cicconi L., Thiede C., Paoloni F., Vignetti M., Ferrara F. et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 Trial. *J. Clin Oncol.*, 2017, vol. 35, no. 6, pp. 605-612. <http://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1982>
19. Qbal P., Soliman A., De Sanctis V., Yassin M.A. Association of tuberculosis in patients with chronic myeloid leukemia: a treatment proposal based on literature review. *Expert. Rev. Hematol.*, 2021, vol. 14, no. 2, pp. 211-217. <http://doi.org/10.1080/17474086.2021.1875818>
20. Realegeno S., Adeyiga O., Winston D.J., Beard O.E., Garner O.B., Yang S. Utilization of whole genome sequencing for resolution of discrepant *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility results: a case report. *IDCases*, 2021, no. 26, pp. e01308. <http://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01308>
21. Villa V.D., Moreno E.M., Zapata N. Clinical features and diagnostic delay of tuberculosis (tb) in patients with acute myeloid leukemia. (AML). *Blood*, 2019, vol. 134, suppl. 1, pp. 5114. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-128158>
22. Yang F.Y., Shao L., Su J., Zhang Z.M. Carrimycin in the treatment of acute promyelocytic leukemia combined with pulmonary tuberculosis: A case report. *World J. Clin. Cases*, 2024, vol. 12, no. 3, pp. 623-629. <http://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i3.623>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.: +7 (495) 631-15-15

Тинькова Валентина Вячеславовна

К. м. н. заместитель главного врача по медицинской части,
доцент кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
E-mail: TinkovaVV@nmrc.ru

Назарова Людмила Дмитриевна

Врач-фтизиатр дифференциально-диагностического
отделения
E-mail: mila_lu_d@mail.ru

Сенчихин Павел Владимирович

К. м. н., заведующий отделением, врач-фтизиатр
дифференциально-диагностического отделения
E-mail: paulus200271@mail.ru

Кузьмина Наталья Владимировна

Д. м. н., главный научный сотрудник научного отдела
дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза
и сочетанных инфекций, профессор кафедры фтизиатрии
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
E-mail: kuzmina_nv@nmrc.ru

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (495) 434-22-66

Булгаков Максим Алексеевич

Клинический ординатор
E-mail: bulgakovmax1@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
4 Build. 2 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15

Valentina V. Tinkova

Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician for
Medical Activities, Associate Professor of Phthisiology Department,
Pirogov Russian National Research Medical University
Email: TinkovaVV@nmrc.ru

Ljudmila D. Nazarova

Phthisiologist of Differential Diagnostic Department
Email: mila_lu_d@mail.ru

Pavel V. Senchikhin

Candidate of Medical Sciences, Head of Department,
Phthisiologist of Differential Diagnostic Department
Email: paulus200271@mail.ru

Natalya V. Kuzmina

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of Department
of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and
Concurrent Infections, Professor of Phthisiology Department,
Pirogov Russian National Research Medical University
Email: kuzmina_nv@nmrc.ru

Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513
Phone: +7 (495) 434-22-66

Maksim A. Bulgakov

Resident
Email: bulgakovmax1@mail.ru