

АКТИНОМИКОЗ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

М.А. Симоненко, П.А. Федотов, К.И. Моносова, Ю.В. Сазонова, Л.Б. Митрофанова, М.А. Карпенко

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Esophageal actinomycosis in recipient after heart transplantation

M.A. Simonenko, P.A. Fedotov, K.I. Monosova, Yu.V. Sazonova, L.B. Mitrofanova, M.A. Karpenko
National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлен клинический случай позднего посттрансплантационного осложнения — актиномикоза пищевода у женщины 58 лет через 8 месяцев после трансплантации сердца. При плановом амбулаторном обращении пациентка отметила появление диспептических расстройств. При объективном осмотре — без особенностей. Результаты клинико-биохимического минимума были в пределах допустимых значений, в то время как выявлена повышенная концентрация такролимуса в сыворотке крови (24 нг/мл). При фиброгастроэндуоскопии были выявлены признаки кандидоза пищевода, была выполнена биопсия. Гистологически верифицирован диагноз актиномикоза пищевода. При дообследовании данных за специфическое поражение других органов получено не было. С учетом полученных результатов исследований, отсутствия проявлений глубокой тканевой инвазии, показаний для оперативного вмешательства не было, принято решение о консервативной тактике лечения. Антибактериальная терапия доксициклином длительностью 3 месяца была эффективна. Диспансеризация пациентов в посттрансплантационном периоде позволяет своевременно установить диагноз. Консервативное лечение актиномикоза пищевода при ранней его диагностике эффективно.

Ключевые слова: трансплантация сердца, актиномикоз, актиномикоз пищевода, посттрансплантационные осложнения, иммуносупрессивная терапия.

Введение

Актиномикоз — это хроническое гранулематозное заболевание, которое вызывается *Actinomyces spp.* — анаэробной или слабо аэробной грамположительной палочкой, обычно поражающей ротовую полость, желудочно-кишечный тракт или женские половые органы [1]. При отсутствии лечения способен к генерализации и развитию тяжелых осложнений, таких как поражение любого органа, формирование абсцессов и свищей [2]. Дифференциальную диагностику проводят с новообразованиями, туберкулезом, нокардиозом,

Abstract

In this article, we reported a clinical case of late post-transplant complication — esophageal actinomycosis in 58-yr-old woman 8 months after heart transplantation. Recipient had presented with a complaint of dyspeptic phenomena. Patient's examination did not show any features. Blood results were fine but tacrolimus concentration was increased (24 ng/ml). Esophagogastroduodenoscopy identified signs of esophageal candidiasis, biopsy was taken. Histological examination revealed esophageal actinomycosis. According to other investigations we did not find any signs of actinomycosis in other organs. Taking into account the results of obtained research, there was no evidence of deep tissue invasion and no indications for surgical treatment, conservative management was chosen. Three months of antibacterial treatment (Doxycycline) was effective. Considering long-term management of this complication in out-patient department it is important to accomplish strictly the protocol of posttransplant follow-up, the same as it allows to diagnose in time. Conservative management of esophageal actinomycosis diagnosed on early stage can be effective.

Key words: heart transplantation; actinomycosis; esophageal actinomycosis; posttransplant complications; immunosuppressive therapy.

другой бактериальной или микотической инфекцией [3]. В настоящее время отсутствуют данные о частоте встречаемости данного заболевания, большинство публикаций представляют собой единичные клинические случаи актиномикоза различных локализаций [2, 4, 5]. По данным обзора литературы, известно всего о 20 случаях актиномикоза пищевода [2]. Развитие актиномикоза пищевода ассоциировано со снижением иммунитета, вызванного применением иммуносупрессивной терапии, лучевой терапии или у ВИЧ-инфицированных пациентов [2,6,7].

T. Yagi et al. опубликовали данные об актиномикозе пищевода у 19-летнего пациента через 9 месяцев после проведенной трансплантации костного мозга по поводу лимфомы [4]. При лабораторном контроле у пациента был выявлен лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка (СРБ) был в пределах нормы. Диагноз был установлен по данным гистологического исследования, также имело место поражение *Candida spp.* [4]. В 2009 г. R.D. Welling et al. опубликовали клинический случай о выявлении актиномикоза пищевода у пациента после трансплантации почки [5]. Данные об актиномикозе у пациентов после трансплантации сердца отсутствуют.

Клинический случай

В Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) им. В.А. Алмазова женщине В. (58 лет) была выполнена трансплантация сердца (ТС) в феврале 2017 г. по поводу хронической сердечной недостаточности III ф.к. со снижением фракции выброса левого желудочка на фоне вторичной дилатационной кардиомиопатии (доксорубициновой). В качестве индукции был применен базиликсимаб на 0-е и 4-е сут. Пациентка получала трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (такролимусом, микофеноловой кислотой, глюкокортикостероидами). По результатам регулярного лабораторного контроля концентрации ингибиторов кальциневрина были целевые, эпизодов нейтропении не регистрировалось, кризов острого отторжения не было. С февраля по сентябрь 2017 г. инфекционных осложнений не отмечалось.

В начале октября 2017 г. у пациентки появились жалобы на диспептические явления — тошноту, многократные эпизоды рвоты, диарею (до 6 раз в сутки). Принимала диосмектит с положительным эффектом. Через 2 сут от появления жалоб обратилась к лечащим врачам. Данные объективного осмотра без особенностей: артериальное давление 110/68 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений 94 уд/мин; частота дыхания 15 в минуту. Кожные покровы были обычной окраски и влажные, видимые слизистые — чистые. При пальпации живот был мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Периферические лимфатические узлы были обычных размеров, безболезненные. При лабораторном контроле в клиническом анализе крови выявлен небольшой лейкоцитоз (до $10,8 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (нейтрофилы палочкоядерные — $0,32 \times 10^9/\text{л}$; нейтрофилы сегментоядерные — $6,26 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня креатинина до 124 мкмоль/л, С-реактивный белок был $<0,20$ мг/л. Также при оценке плазменной концентрации такролимуса было обнаружено нарастание до 24,5 нг/мл. Была проведена коррек-

ция дозы такролимуса, через 5 дней был достигнут целевой уровень (FK-506 — 9–11 нг/мл).

При дообследовании (копрограмма, посев кала на КУМ, дизентерийную группу, дисбактериоз) данных за инфекционный генез гастроэнтерита не обнаружено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (ОБП) — без особенностей. Выполнена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) от 09.10.17 г. — недостаточность кардии, хронический гастрит, неактивная фаза, признаки кандидоза пищевода. Взята биопсия.

В плановой терапии уменьшены дозы такролимуса (концентрации FK-506 — 8–10 нг/мл), микофеноловой кислоты (с 1440 до 720 мг в сутки), а также метилпреднизолона, добавлен флуконазол (200 мг/сут, 10 дней).

20.10.17 г. получены результаты биопсии, взятой при ФГДС: слизистая пищевода с морфологическими признаками актиномикоза (рис. 1). Данных за кандидоз пищевода не было.

Осмотрена врачом-дерматологом — кожные покровы без особенностей. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и ОБП с контрастированием других очагов специфического поражения органов и тканей не выявлено.

Основа лечения актиномикоза — длительная антибактериальная терапия. Продолжительность лечения и его эффективность зависят от локализации, распространенности инфекционного процесса и своевременности диагностики.

Препаратами выбора для лечения актиномикоза являются пенициллины, при их непереносимости применяют тетрациклины (тетрациклин, доксициклин), макролиды (эритромицин, азитромицин), линкосамиды (клиндамицин). Их назначают от среднетерапевтических доз до максимальных [1, 3]. В большинстве опубликованных клинических случаев пациентам хирургического лечения не требовалось, была инициирована внутривенная терапия пенициллином с последующим переводом на пероральный прием [2, 5, 6].

У пациентки В., учитывая неосложненное течение актиномикоза пищевода (без признаков абсцедирования, формирования свищей и генерализации), показаний для оперативного лечения не было.

У пациентки с анамнезом системной аллергической реакции при применении пенициллина была начата альтернативная этиотропная антибактериальная терапия препаратом, лишенным лекарственного взаимодействия с такролимусом: доксициклин 100 мг 2 раза в сутки.

Через 2 недели от начала лечения в клиническом анализе крови уровень лейкоцитов был в норме. В динамике пациентка отметила улучшение общего самочувствия, отсутствие диспептических явлений. На 4-й неделе терапии выполнена контрольная ФГДС:

слизистая пищевода — без особенностей, выявлены участки слизистой желудка, покрытые «творожистым» налетом (подозрение на микоз желудка), в остальном без особенностей. По результатам гистологического исследования слизистой желудка выявлена гиперплазия покровно-ямочного эпителия, очаговая кишечная метаплазия, без признаков микоза (гематоксилин-эозин, PAS-реакция), гиперпластический антральный гастрит с умеренной активностью. Данных за грибковое поражение получено не было. Через 1,5 месяца непрерывной антибактериальной терапии при ФГДС — изменений слизистой не выявлено (рис. 2). Пациентка регулярно наблюдалась амбулаторно в условиях НМИЦ им. В.А. Алмазова. Учитывая отсутствие диспептических явлений и ре-

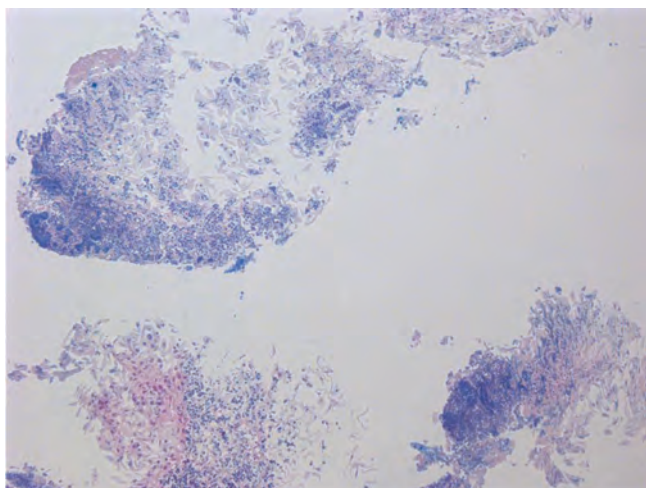


Рис. 1. Биопсия пищевода: друзы актиномикоза среди воспалительного инфильтрата; окраска гематоксилин-эозин с альциановым синим, ув. $\times 100$

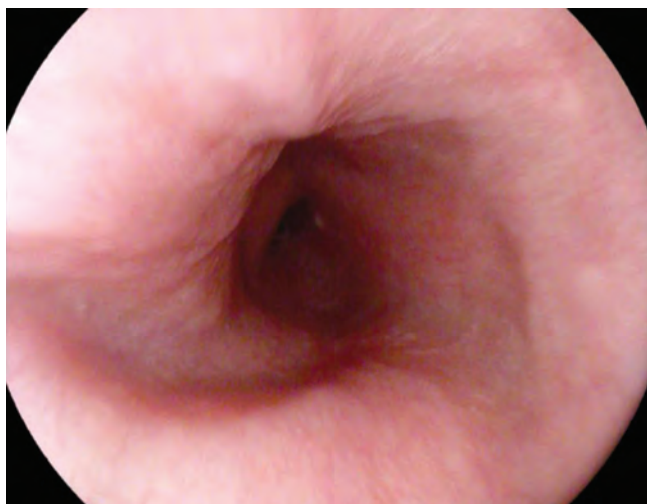


Рис. 2. Антральный отдел желудка ФГДС через 6 недель после начала терапии доксициклином

зультаты лабораторно-инструментального контроля (отрицательные маркеры воспаления, отсутствие признаков актиномикоза при ФГДС), было решено отменить доксициклин через 3 месяца от начала лечения. После отмены препарата через 1 месяц по результатам ФГДС данных за актиномикоз или микотическое поражение желудка и пищевода не получено.

Несмотря на низкую распространенность актиномикоза, его развитие у иммунокомпрометированных пациентов может привести к серьезным осложнениям. Поэтому требуется внимательное рассмотрение всех жалоб пациентов и выполнение полноразмерного протокола обследования для своевременной диагностики заболеваний, в том числе таких редких, как актиномикоз пищевода. В НМИЦ им. В.А. Алмазова строго соблюдается диспансерное наблюдение пациентов после ТС с проведением регулярного скрининга различных состояний. Данный подход позволил не только выявить актиномикоз на ранних этапах своего развития, но и предотвратил необходимость его хирургического лечения.

По данным F. Valour et al., рекомендуется начинать с хирургического лечения актиномикоза, что может способствовать уменьшению длительности консервативного лечения [2]. По нашему мнению, отсутствие критериев инвазивного, генерализованного актиномикоза позволяет выбрать консервативную тактику. Данное решение может быть обосновано только после разностороннего обследования пациента.

Распространенная ошибка в лечении актиномикоза — неадекватное лечение противогрибковыми препаратами, а также раннее прекращение антибактериальной терапии [3]. Эффективность лечения зависит не только от своевременного выявления заболевания и выбранной схемы лечения, но и от комплаентности пациента. Терапия актиномикоза длительная и может быть ассоциирована с множественными побочными эффектами проводимой антибактериальной терапии. Так, A.K. Arora et al. опубликовали клинический случай актиномикоза пищевода у 37-летнего пациента со СПИД, предъявлявшего жалобы на жжение в грудной клетке в течение 3 недель. Несмотря на проводимую терапию пенициллином, была выявлена прогрессия заболевания. Неэффективность консервативного лечения авторы объясняли низким комплаенсом пациента на фоне длительной терапии и недостаточной регулярностью наблюдения на амбулаторном этапе [6].

Отбор пациентов в лист ожидания ТС с достаточным уровнем приверженности к лечению, регулярное динамическое наблюдение в посттрансплантационном периоде в НМИЦ им. В.А. Алмазова способствовали раннему выявлению актиномикоза у данной пациентки и эффективного его лечения.

Заключение

Актиномикоз — редкая хроническая болезнь, которая требует гистологического подтверждения и своевременного назначения длительной антибактериальной терапии.

При появлении у пациентов после трансплантации сердца жалоб на дисфагию, диспептические явления показано проведение ФГДС с обязательной оценкой гистологического материала измененной слизистой. При выявлении актиномикоза необходимо определение распространенности процесса (рентгенография, КТ, УЗИ), дообследование для исключения его инвазивной формы. Это позволяет выбрать правильную тактику лечения: необходимость хирургического лечения, режим и длительность антибактериальной терапии.

При выявлении поверхностного актиномикоза пищевода у пациентов после трансплантации сердца консервативная терапия эффективна.

Литература

1. On behalf of Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases — Chapter 2-12-1. Anaerobic infections (individual field): actinomycosis. Japanese Infectious Chemotherapy (2011) 17 (Supplement 1): 119-120. DOI: 10.1007/s10156-010-0154-5.
2. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P, Gleizal A, Boussel L, Laurent F, Braun E, Chidiac C, Ader F, Ferry T — Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. Dove Press Journal: Infection and Drug Resistance, 5 July 2014, 183-197. DOI: 10.2147/IDR.S39601.
3. Климко, Н.Н. Микозы: диагностика и лечение : руководство для врачей / Н.Н. Климко. — Изд. 3-е, дополненное и переработанное. — М., 2017.
4. T. Yagi, H. Fujino, M. Hirai, T. Inoue, M. Sako, H. Teshima, S. Fuji and M. Hino — Esophageal actinomycosis after allo-

genic peripheral blood stem cell transplantation for extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. Bone Marrow Transplantation (2003) 32, 451-453. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704161.

5. Rodney D. Welling, Diana M. Cardona, William M. Thompson — Esophageal Actinomycosis: A Case Report and Review of Radiographic Findings. Radiology Case, 2009; 3(12): 44-48. DOI: 10.3941/jrcr.v3i12.297.

6. Ashoni K. Arora, Jill Nord, O. Olofinlade and Bruce Javors — Esophageal Actinomycosis: A Case Report and Review of the Literature. Dysphagia, 18:27-31 (2003). DOI: 10.1007/s00455-002-0080-5.

References

1. On behalf of Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases — Chapter 2-12-1. Anaerobic infections (individual fields): actinomycosis. Japanese Infectious Chemotherapy (2011) 17 (Supplement 1): 119-120. DOI: 10.1007/s10156-010-0154-5
2. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P, Gleizal A, Boussel L, Laurent F, Braun E, Chidiac C, Ader F, Ferry T — Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. Dove Press Journal: Infection and Drug Resistance, 5 July 2014, 183-197. DOI: 10.2147/IDR.S39601
3. Klimko N.N. — Mikozy: diagnostika i lechenie. Rukovodstvo dlya vrachey. Izdaniye tretye, dopolnennoye i pererabotannoye. Moskva 2017
4. T. Yagi, H. Fujino, M. Hirai, T. Inoue, M. Sako, H. Teshima, S. Fuji and M. Hino — Esophageal actinomycosis after allogenic peripheral blood stem cell transplantation for extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. Bone Marrow Transplantation (2003) 32, 451-453. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704161
5. Rodney D. Welling, Diana M. Cardona, William M. Thompson — Esophageal Actinomycosis: A Case Report and Review of Radiographic Findings. Radiology Case, 2009; 3(12): 44-48. DOI: 10.3941/jrcr.v3i12.297
6. Ashoni K. Arora, Jill Nord, O. Olofinlade and Bruce Javors — Esophageal Actinomycosis: A Case Report and Review of the Literature. Dysphagia, 18:27-31 (2003). DOI: 10.1007/s00455-002-0080-5

Авторский коллектив:

Симоненко Мария Андреевна — врач-кардиолог, младший научный сотрудник в НИЛ кардиопульмонального тестирования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: ladmymaria.dr@gmail.com, simonenko_ma@almazovcentre.ru

Федотов Петр Алексеевич — заведующий НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; e-mail: drheart@mail.ru

Моносова Карина Игоревна — врач-клинический фармаколог Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; e-mail: kkomova@yandex.ru

Сазонова Юлия Вячеславовна — врач-кардиолог в кардиологическом отделении № 8 Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: yulia.via.sazonova@gmail.com

Митрофанова Любовь Борисовна — заведующая НИЛ патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; e-mail: lubamitr@yandex.ru

Карпенко Михаил Алексеевич — председатель научно-клинического совета, заместитель генерального директора по научно-лечебной работе Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д. м. н., профессор; e-mail: karpenco@almazovcentre.ru