

Ближайшие и отдаленные результаты лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (клиническое наблюдение)

О.В. Лушина^{1,2}, М.В. Павлова¹, Л.И. Арчакова¹, Н.В. Сапожникова¹,
И.В. Чернохаева¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3

Immediate and long-term treatment results of pulmonary tuberculosis with multidrug resistance of the pathogen (clinical case)

O. Lushina^{1,2}, M. Pavlova¹, L. Archakova¹, N. Sapozhnikova¹, I. Chernokhaeva¹

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² Inter-district Petrograd-Primorsky TB dispensary № 3

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Представлен клинический пример эффективного лечения пациентки с деструктивным туберкулезом легких, вызванным микобактериями туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ). Особенности данного случая: заболевание туберкулезом пациентки, ежегодно проходившей флюорографическое обследование, наличие выраженной клинической симптоматики и быстрое развитие множественных деструкций в легких. Назначение противотуберкулезного препарата — линезолида — в комплексной терапии позволило достигнуть абациллирования в кратчайшие сроки, выраженной положительной клинико-рентгенологической динамики специфического процесса, закрытия полостей распада у пациентки с деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерия туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, линезолид

Summary

A clinical example of the effective treatment of patients with respiratory tuberculosis caused by multidrug-resistant mycobacteria (MDR MBT) is presented. The peculiarity of this case can be called tuberculosis of a patient who underwent fluorographic examination annually, the presence of severe clinical symptoms and the development of multiple destruction in the lung. The appointment of the anti-TB drug linezolid in complex therapy made it possible to achieve abacillation in the shortest possible time, pronounced positive clinical and radiological dynamics of a specific process, and closure of decay cavities in a patient with destructive pulmonary tuberculosis with MDR MBT.

Keywords: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistance, extensively drug resistant, Linezolid, Linezolidum

Введение

По данным литературы туберкулезная инфекция является одной из 10 главных причин летальных исходов. Туберкулез является одной из 10 главных причин смерти в мире и главной причиной смерти от одного определенного возбудителя инфекции (больше чем ВИЧ/СПИД). Согласно последнему глобальному отчету ВОЗ о туберкулезе 10,4 млн человек во всем мире заболели туберкулезом в 2016 году [1].

Одной из важнейших проблем в области здравоохранения являются формы туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

По данным ВОЗ в 2017 г. в разных странах мира заболело туберкулезом, устойчивым к рифампицину 558 тыс. человек, т.е. в 82% случаев туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ). Рифампицин является одним из эффективных препаратов. Почти половина всех случаев МЛУ-ТБ в мире регистрируется в трех странах — Индии (24%), Китае (13%) и Российской Федерации (10%) [1].

В последние годы в РФ наступила относительная стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу. Основные показатели с 2008 по 2017 г. снизились: заболеваемость туберкулезом — с 85,1 до 48,3 на 100 тыс. населения (на 43,2%); смертность от туберкулеза — с 17,9 до 6,4 на 100 тыс. населения (на 64,2%) [2]. Однако в настоящее время обращает на себя внимание стремительно нарастающая частота множественной лекарственной устойчивости МБТ [3, 4]. В 2017 г. по данным О.Б. Нечаевой процент лиц с туберкулезом МЛУ МБТ среди бактериовыделителей возрос с 51,2 до 54,0% [5].

Для улучшения эпидемиологических показателей по туберкулезу необходимо значительно повысить число пациентов с диагнозом туберкулеза, тестируемых на чувствительность к противотуберкулезным препаратам, а также внедрять новые средства диагностики туберкулеза, повысить доступ к полноценному лечению, а также продолжать поиск новых эффективных препаратов и методов лечения. Внедренные за последние годы препараты нового поколения бедаквилин и Трр повысили эффективность терапии в лечении туберкулеза с МЛУ МБТ, тем не менее эффективность лечения не превышает 76% [3, 4, 6].

Представленный клинический случай эффективного лечения пациентки с использованием препарата линезолид доказывает, что включение в терапию линезолида способствует быстрому абациллированию, наступлению выраженной положительной клинической и рентгенологической динамики: рассасыванию очаговых изменений в обоих легких, закрытию множественных полостей распада, стойкому клиническому излечению туберкулеза с МЛУ МБТ.

Клинический случай

Пациентка С. ранее туберкулезом не болела, на учете в ПТД не состояла. Контакт по туберкулезу возможен, профессиональный (работала в бюро медико-социальной экспертизы). ФЛГ-обследование ежегодно, предыдущие обследования без патологии. Изменения в легких выявлены в августе 2016 г. при обращении за медицинской помощью (появление лихорадки до субфебрильных цифр, не купирующейся приемом НПВП, продуктивного кашля, слабости, сонливости, снижение массы тела на 15 кг за 3 мес). Терапевтом назначен курс неспецифической антибиотикотерапии на 10 дней, без клинического эффекта. Направлена на рентгенологическое обследование, где выявлены специфические изменения в легких с множественными полостями распада. Заподозрен туберкулез легких, направлена на консультацию к фтизиатру, где дообследована и при первичном обследовании у фтизиатра в мокроте обнаружена ДНК МБТ с данными о резистентности к рифампицину. В августе 2016 г. пациентка направлена для лечения в клинику СПб НИИ фтизиопульмонологии. При поступлении в СПб НИИФ состояние пациентки относительно удовлетворительное. Правильного телосложения, рост 170 см, масса тела 62 кг, индекс массы тела 21,4. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Дыхание проводится во все отделы легких, жесткое, хрипов нет, частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные, ЧСС 82 уд./мин. АД 110/70 мм рт.ст. Язык чистый, сухой. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Почки не пальпируются, поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Мочевыделение свободное, безболезненное.

Сбор анамнеза, а также обследование проводилось согласно общим принципам диагностики и лечения туберкулеза, рекомендованным Национальными клиническими рекомендациями «Фтизиатрия».

При поступлении получены следующие данные.

- В общем анализе крови обращают на себя внимание изменения в виде значительного увеличения СОЭ до 43 мм/ч, остальные показатели в пределах допустимых значений. В биохимическом анализе крови имеет место повышение СРБ до 96,58 мг/л, в остальном — без отклонений: общий белок — 80 г/л, глюкоза — 4,32 ммоль/л, креатинин — 55 мкмоль/л, АЛТ — 14 ед./л, АСТ — 17 ед./л, общий билирубин — 12,6 мкмоль/л, холестерин общий — 4,19 ммоль/л, мочевины — 3,9 ммоль/л, уровень электролитов также в пределах нормы.
- В анализах мокроты: методом бактериоскопии от 22.08.2016: выделены КУМ. Методом РТ-ПЦР от 23.08.2016 — обнаружена ДНК *M. tuberculosis complex*. Посев на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 в системе Bactec MGIT 960 от 22.08.2016 — выделена культура *M. tuberculosis*.

Результаты функциональных исследований: спирометрия — ОФВ₁ 2,84 л/75,0% от должного, ЖЕЛ 3,29 л/75,7%. Заключение: ЖЕЛ на нижней границе нормы, легкие нарушения проходимости дыхательных путей.

Данные ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 70 уд./мин, вертикальное положение ЭОС. Замедление межпредсердного проведения.

Перфузионная сцинтиграфия легких: суммарный кровоток в левом легком 28,5%, в правом легком — 71,5%.

УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы: патологии не выявлено.

- При ФБС выявлен левосторонний ограниченный левой долей резко выраженный катаральный эндобронхит.
- Из лучевых методов диагностики при поступлении была выполнена МСКТ ОГК (рис. 1).

По данным МСКТ ОГК от 06.09.2016 — перибронхиальная очаговая диссеминация практически во всех сегментах легких слева, в правом легком преобладание в С1, С2, С3, С4, С5. Очаги преимущественно мелкого калибра, монотипные, на фоне инфильтрации перибронхиальной межучной ткани. Среди них множественные полости распада, представляющие собой крупные и средние каверны и мелкие инфильтраты. В С1+2 левого легкого каверна 28×43×34 мм с толщиной стенок до 4 мм. Ход и проходимость трахеи и бронхов 1–4-го порядка справа не нарушены, перибронхиальные муфты в зонах основных изменений. Внутригрудные лимфатические узлы паратрахеальных, субаортальных групп до 5×9 мм, бифуркационной группы до 11×9 мм. Жидкость в плевральных полостях не определяется.

На основании полученных данных на стационарном этапе лечения был сформулирован диагноз:

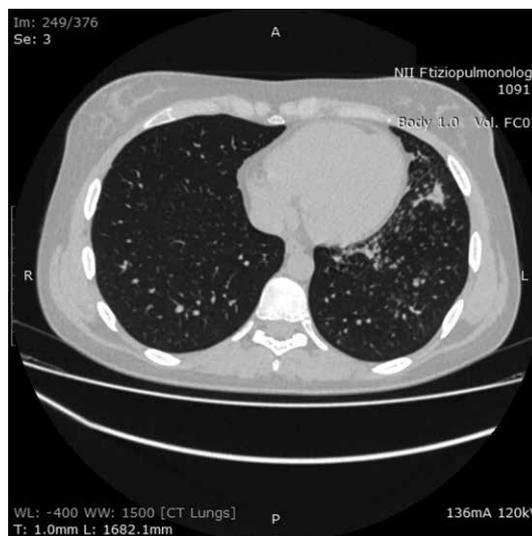
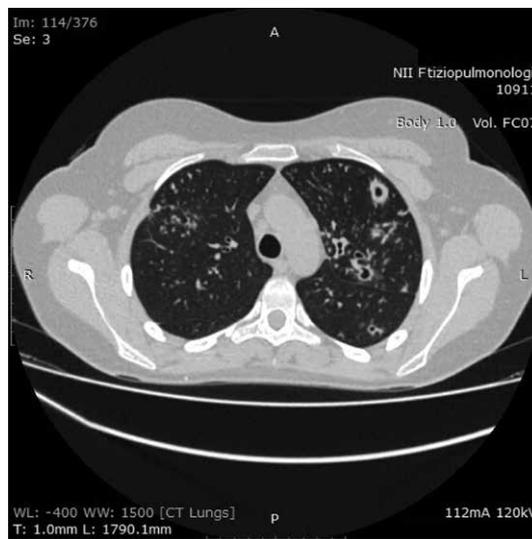


Рис. 1. МСКТ ОГК при поступлении (06.09.2016). Очаговая диссеминация во всех сегментах обоих легких на фоне инфильтрации перибронхиальной межучной ткани. Среди очагов множественные полости распада, представляющие собой крупные и средние каверны. В С1+2 левого легкого каверна 28×43×34 мм с толщиной стенок до 4 мм

диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, ПЦР(+), ЛУ(R).

С учетом данных, полученных при РТ-ПЦР, был сформирован режим химиотерапии: пиразинамид 1,5, этамбутол 1,2, протионамид 0,75, капреомицин 1,0 г, левофлоксацин 1,0 г, циклосерин 0,75 г, ПАСК 12,0 г.

При очередном обследовании были получены результаты анализов мокроты: методом бактериоскопии от 10.10.2016 — выделены КУМ. На жидкой питательной среде с использованием анализатора ВАСТЕС MGIT 960 от 23.08.2016 — выделена культура *M. tuberculosis* и определена лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП): МБТ устойчивы к стрептомицину (S), изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), пиразинамиду (Z), амикацину (A), этионамиду (Et).

Учитывая данные теста лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, а также наличие разноплановой динамики

при плановой МСКТ ОГП, решением ЦВКК с октября сформирован режим химиотерапии с присоединением препарата линезолид — 0,6 г в сутки: капреомицин — 1,0 г, левофлоксацин — 1,0 г, циклосерин — 0,75 г, ПАСК — 10,0 г, амоксициллин + клавулановая кислота 625 мг 3 раза в сутки, симптоматическая терапия.

На фоне назначенного лечения улучшилось клиническое состояние пациентки, отмечена прибавка массы тела (+3 кг), полная нормализация показателей крови и прекращение бактериовыделения (методом посева на плотных и жидких средах от 12.12.2016, 11.01.2017, 06.02.2017 — МБТ не выделены). Через 4 мес лечения при контроле МСКТ ОГК достигнута положительная динамика (рис. 2).

По данным МСКТ ОГК от 11.01.2017 в правом легком отмечается «выкрашивание» фокуса в С1 — 6×8 мм; в С3,4 отмечается закрытие мелких деструкций в очагах на фоне их частичного рассасывания и отграничения;

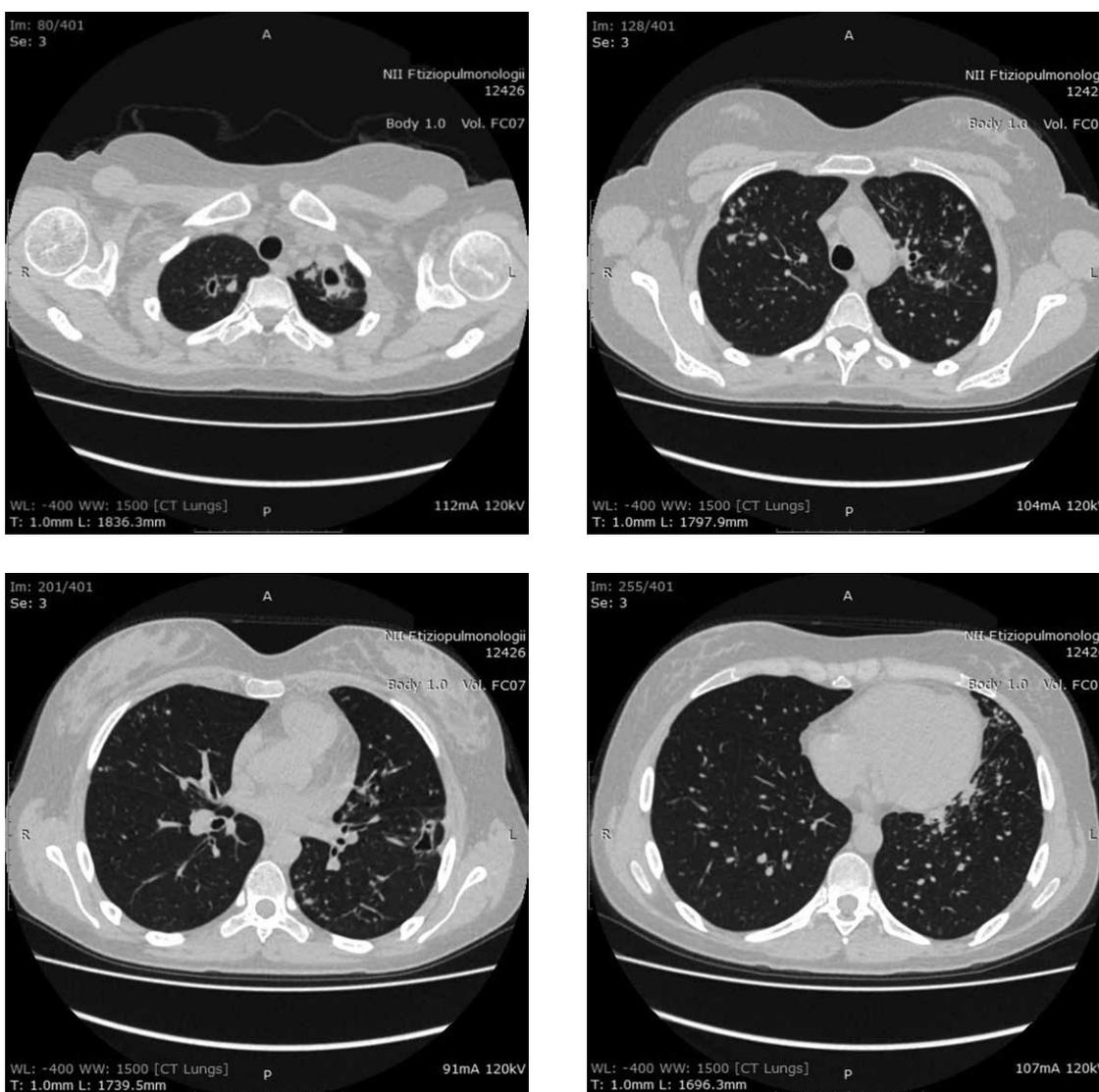


Рис. 2. МСКТ ОГК от 11.01.2017. В С1 правого легкого — тонкостенная мелкая полость. Слева уменьшение каверны в С1 и С6, рассасывание части очагов

нарастание отдельных субплевральных очагов в С3. В левом легком: значительное сокращение каверны в С1 до 13×9 мм за счет частичного заполнения казеозом; в С1-2 закрылись кавернизированные очаги и полости, ограничение экссудативных очагов; в С6 сохраняется полость 15×10 мм; в С10 закрытие деструкций в очагах.

Через 8 мес лечения препаратами: капреомицин 1,0 г в сутки, левофлоксацин 1,0 г, циклосерин 0,75 г, аминосалициловая кислота 10,0 г, амоксициллин+клавулановая кислота 625 мг 3 раза в сутки, линезолид 0,6 г — отмечена дальнейшая положительная клиническая и рентгенологическая динамика, стойкое прекращение бактериовыделения с декабря 2016 г. (рис. 3).

По данным МСКТ ОГК от 02.05.2017 в левом легком: полное закрытие каверны в С1+2, сокращение инфильтрации там же; в С4-5 сокращение отдельных очагов, без деструкции; санированные каверны в С8, С10; без отчетливой динамики сохраняется санированная кавер-

на в С8 на границе с С6, размером 12×24 мм, значительное сокращение очагов в нижней доле левого легкого. В правом легком: сохраняется прежней величины мелкая санированная полость в С1; закрытие точечной деструкции в С3. В обоих легких данных, свидетельствующих о «свежих» очагово-инfiltrативных изменениях, не получено.

В клиническом и биохимическом анализах крови патологии не выявлено. ЭЖГ без отклонений от нормы. По результатам анализов мокроты — отсутствие микобактерий туберкулеза, подтвержденное культуральными методами (посевы на плотные и жидкие среды в системе ВАСТЕС MGIT-960 с декабря 2016 г. по настоящее время).

С учетом абациллирования с декабря 2016 г. и положительной клинико-рентгенологической динамики пациентка продолжила лечение (фаза продолжения) в санаториях «Лесное» и «Жемчужина» в течение 4 мес, после чего была выписана в ПТД по месту жительства.

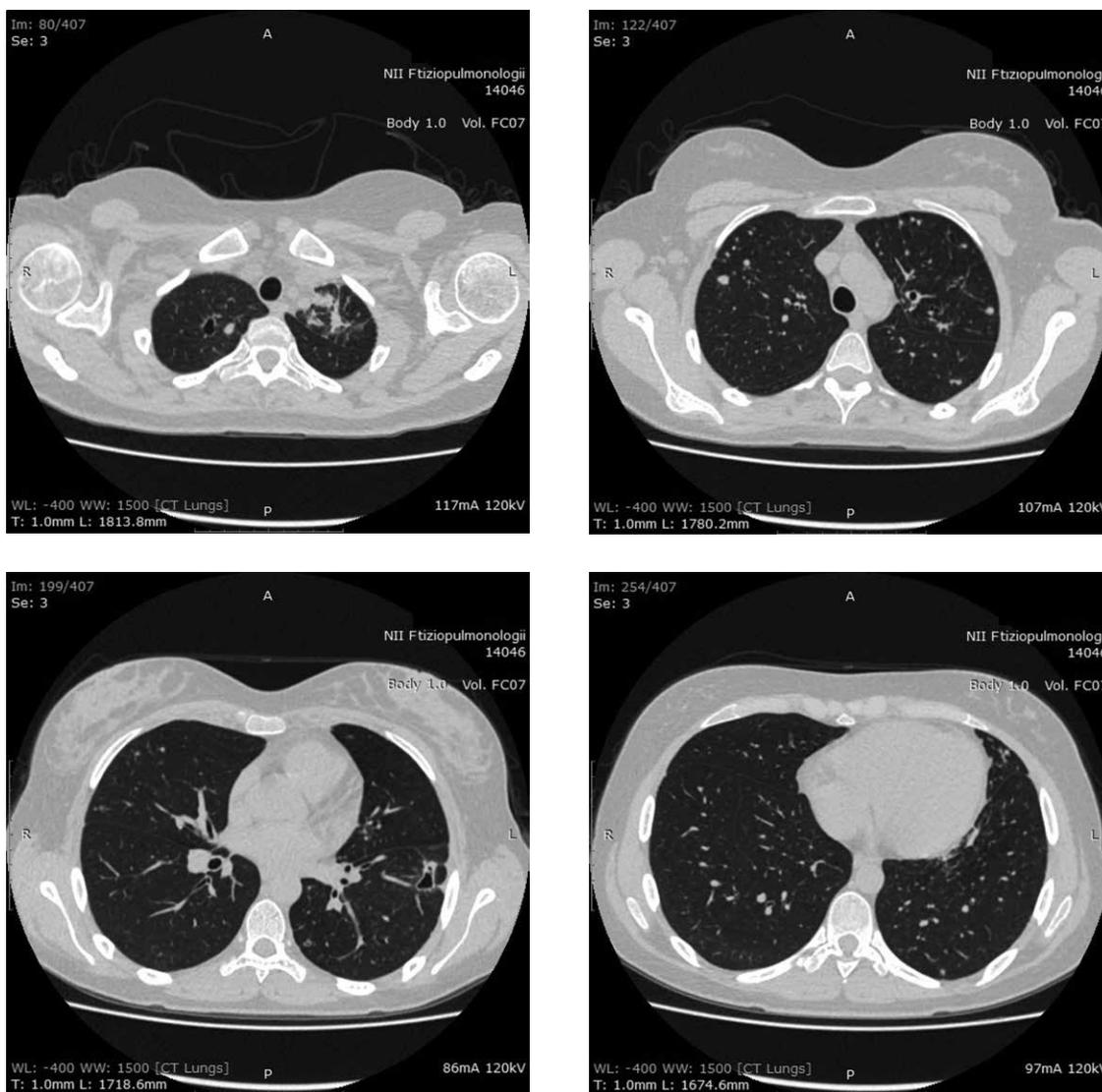


Рис. 3. МСКТ ОГК от 02.05.2017. Значительное рассасывание очагов, закрытие некоторых полостей распада с сохранением тонкостенных полостей в С1 справа и С8 левого легких

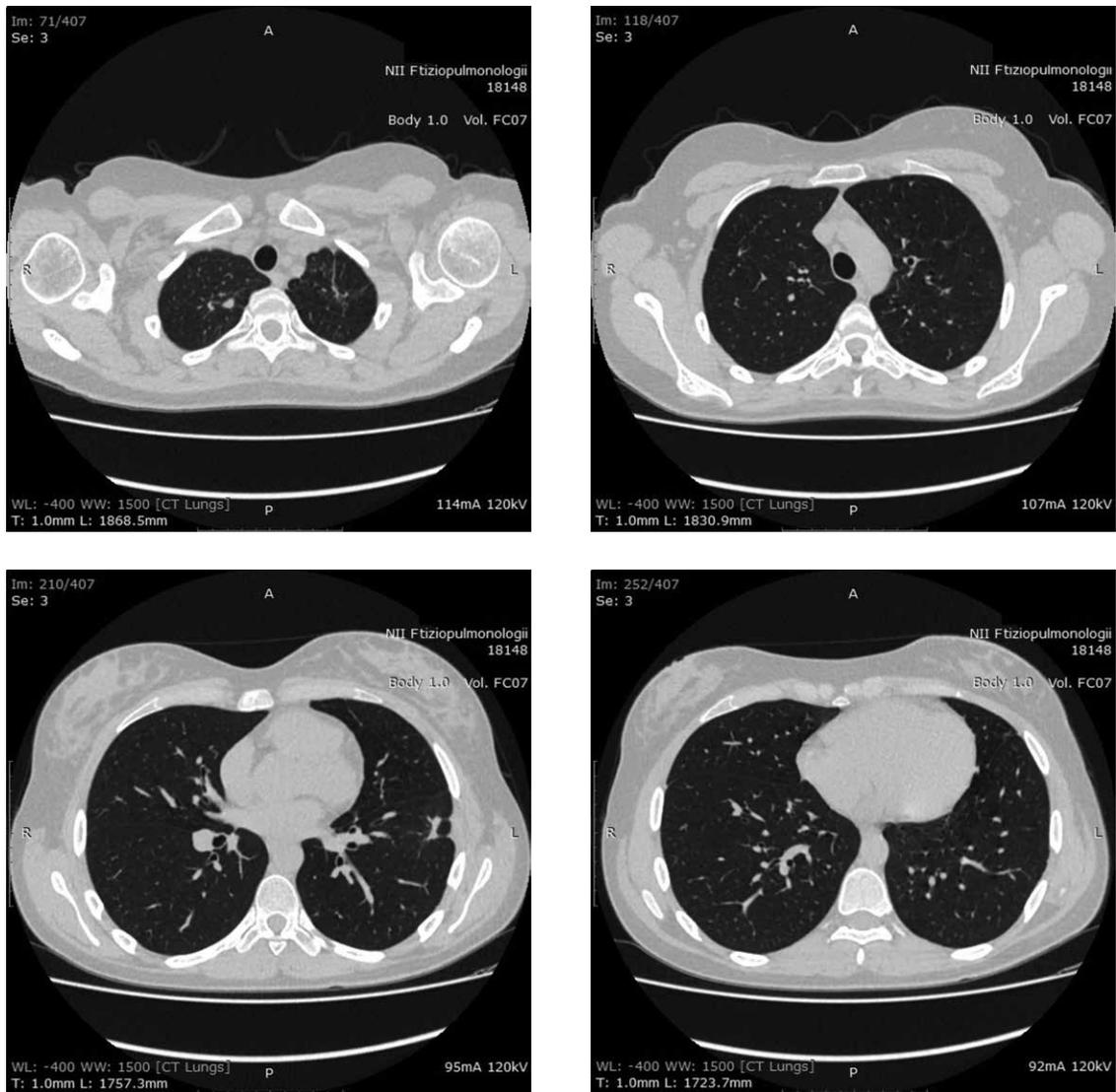


Рис. 4. МСКТ ОГК от 30.05.2018. Сохраняются единичные плотные очаги в зоне фиброза

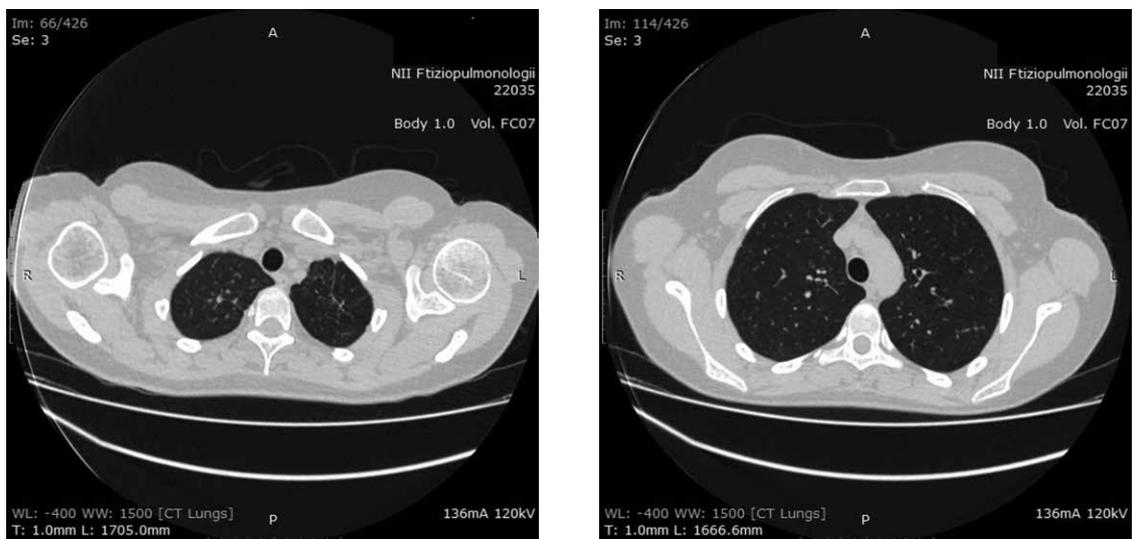


Рис. 5. МСКТ ОГК от 21.05.2019. Единичные очаговые изменения в зоне фиброза

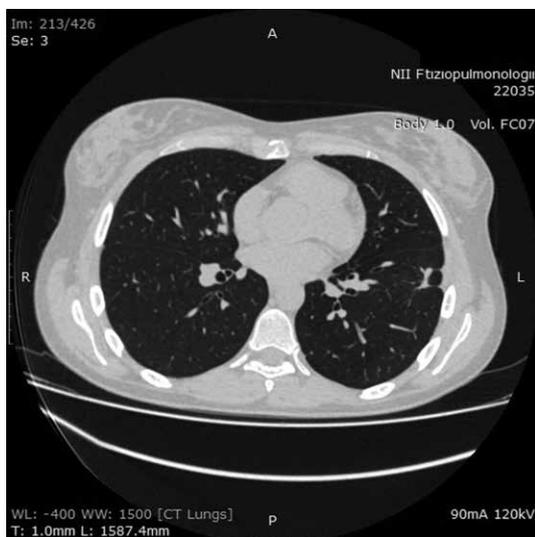


Рис. 5. Окончание. МСКТ ОГК от 21.05.2019. Единичные очаговые изменения в зоне фиброза

После завершения основного курса лечения пациентка была обследована, по данным МСКТ ОГК от 30.05.2018 отмечается полное закрытие всех полостей распада в обоих легких. В субплевральных отделах верхней и средней долей правого легкого, в верхней доле и С6 левого легкого сохраняются крупные плотные очаги. В верхушке С6 слева участок линейного фиброза (рис. 4).

Спустя 3 года от начала лечения пациентка продолжала наблюдаться в ПТД по месту жительства в 3-й группе диспансерного учета с диагнозом: В90.9 Клиническое излечение диссеминированного туберкулеза легких с исходом в единичные плотные очаги в обоих легких, МБТ(-).

В мае 2019 г. выполнены контрольные исследования: ЭКГ — без патологии, уровень электролитов — в пределах нормальных значений. По данным контрольной МСКТ ОГК от 21.05.2019 свежих очагов и инфильтрации в легких нет, деструкции отсутствуют (рис. 5). КТ-картина

единичных плотных очагов в обоих легких: в С1 правого легкого — очаг 2 мм, в С3 левого легкого — очаг 4 мм, в С8 левого легкого — единичный вытянутый очаг.

Заключение

Представлен клинический пример эффективного и стойкого излечения диссеминированного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. Применение линезолида в комплексной терапии туберкулеза легких позволяет повысить эффективность лечения по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада. Отмечена безопасность применения препарата. Применение линезолида способствует улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких.

Список литературы

1. Global tuberculosis report 2018, Geneva: World Health Organization, 2018.
2. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в 2017 г. Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.medunet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza#h2-posled-nie-dannye>. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossiyskoy Federatsii v 2017 g. [Epidemic tuberculosis situation in the Russian Federation in 2017]. Federalny Tsentri Monitoringa Protivodeystviya Rasprostraneniyu Tuberkuleza v RF Publ., Moscow, Available: <https://www.medunet.ru/informatizatsiya/tsentrmonitoringa-tuberkuleza#h2-poslednie-dannye> (In Russ.).
3. Васильева И.А., Самойлова А.Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких. Пульмонология 2014; 108–112. [Vasilieva I.A., Samoilova A.G. Current approach to chemotherapy of pulmonary tuberculosis, Russian Pulmonology 2014; 108–112 (In Russ.).]
4. Борисов С.Е., Васильева И.А., Белиловский Е.М., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. 2017. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (6): 9–21. [Borisov S.E., Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in who regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. Tuberculosis and Lung Diseases 2017; 95 (6): 9–21 (In Russ.).]
5. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (8): 15–24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>. [Nechaeva O.B. The epidemic situation of tuberculosis in Russia. Tuberculosis and Lung Diseases 2018; 96 (8): 15–24 (In Russ.).]

6. Чернохаева И.В. Эффективность применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в лечении туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2017. [*Chernokhaeva I.V.*

The effectiveness of thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences, 2017].

Поступила в редакцию 15.07.2019 г.

Сведения об авторах:

Лушина Олеся Викторовна — врач-фтизиатр Межрайонного Петроградско-Приморского противотуберкулезного диспансера; 191343, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16; аспирант отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4; e-mail: lavina666@mail.ru; ORCID 0000-0001-8370-9856;

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопульмонология» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: mv@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136;

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: spbniif_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988-8510;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделением физиотерапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru; ORCID 0000-0003-0977-3002;

Чернохаева Ирина Владиславовна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; врач-фтизиатр, заведующая отделением терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: chernokhaev@mail.ru; ORCID 0000-0002-5595-7446.