

ТРУДНОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Э. В. ВАНИЕВ, И. А. ВАСИЛЬЕВА, А. Э. ЭРГЕШОВ, Т. Р. БАГДАСАРЯН

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Приведено клиническое наблюдение успешного лечения распространенного туберкулеза легких (казеозной пневмонии) с множественной лекарственной устойчивостью у пациента с несколькими сопутствующими заболеваниями: ХОБЛ, эмфизема легких, дыхательная недостаточность I ст, гипертоническая болезнь II ст, ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз, токсический гепатит. Химиотерапия туберкулеза сопровождалась усиленной гепатотропной, кардиальной и мочегонной терапией калийсберегающими диуретиками. При развитии токсического гепатита использовались экстракорпоральные методы лечения в виде дискреторного аппаратного плазмафереза.

Ключевые слова: туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью, патогенетическая терапия, экстракорпоральные методы, токсический гепатит.

DIFFICULTIES IN MANAGING THE PATIENT WITH MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS AND CONCURRENT CONDITIONS

E. V. VANIEV, I. A. VASILIEVA, A. E. ERGESHOV, T. R. BAGDASARYAN

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article describes the clinical case of the successful cure of disseminated pulmonary tuberculosis (caseous pneumonia) with multiple drug resistance in the patients with several concurrent diseases: COPD, pulmonary emphysema, respiratory failure of the 1st phase, hypertension of the 2nd phase, coronary heart disease, cardiosclerosis, drug-induced hepatitis. Tuberculosis chemotherapy was accompanied by the intensive hepatotropic, cardiac and urinate therapy with potassium-sparing diuretics. When drug-induced hepatitis developed the extracorporeal methods namely discrete machine plasmapheresis were used.

Key words: multiple drug resistant pulmonary tuberculosis, adjuvant therapy, extracorporeal methods, drug-induced hepatitis.

С начала XXI в. в России наблюдается перераспределение в структуре ЛУ с увеличением частоты больных туберкулезом как с первичной, так и с вторичной МЛУ МБТ [2]. При этом максимальный уровень вторичной ЛУ МБТ регистрируется у больных с рецидивом туберкулеза – 70,0-95,5% [3, 6]. Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в регионах РФ составила 36,9% [5], относительно низкий уровень эффективности химиотерапии (ХТ) у больных туберкулезом с МЛУ МБТ [4] способствует росту смертности от этого заболевания.

Ситуация усугубляется тем, что для лечения таких больных применяют противотуберкулезные препараты, которые обладают большей токсичностью, часто вызывая нежелательные эффекты приводящие к перерывам в химиотерапии [1]. Кроме этого сложность проведения успешной химиотерапии возрастает у пациентов, имеющих еще и сопутствующие заболевания. При лечении таких больных необходимо применять комплекс мероприятий, обеспечивающих благоприятный фон для проведения химиотерапии туберкулеза. Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Б., 1948 г. р. (68 лет), житель г. Рошаль Московской области, работник химического завода, образование среднее специальное.

Из анамнеза известно, что наследственность по туберкулезу и другим заболеваниям органов дыхания неотягощена. Контакт с больными туберкулезом не установлен. Имеет вредные привычки: курит до 30 сигарет в день более 45 лет. Сорок лет работал на химическом заводе с кислотами и спиртами. Ежегодно проходил обследование. Последняя флюорограмма без очагово-инфильтративных изменений (весна 2012 г.).

Заболел остро 02.01.2013 г. после переохлаждения с подъема температуры тела до гектических цифр, кашля с обильной мокротой гнойного характера, одышки при физической нагрузке, болями в левой половине грудной клетки, связанными с дыханием, слабостью, потливостью, в связи с чем был по СМП госпитализирован в ГКБ г. Рошаль в пульмонологическое отделение, где находился с 08.01.2013 по 20.01.2013 г. с диагнозом: левосторонняя верхнедолевая внебольничная пневмония. ДН I ст. ХОБЛ. ГБ II ст. ИБС. При обследовании кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены. На фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия (цефалоспорины, макролиды, аминогликозиды) отмечалась отрицательная клиничко-рентгенологическая динамика в виде сохранения симптомов интоксикации, по данным РКТ органов грудной клетки (ОГК) от 17.01.2013 г.

(рис. 1): увеличение инфильтративных изменений в верхних отделах левого легкого с множеством полостей деструкции, а также появлением фокусов в S_6 сегменте левого легкого.

Рекомендована консультация фтизиатра, в связи с чем пациент самостоятельно обратился в консультативно-поликлиническое отделение ЦНИИТ. Госпитализирован 28.01.2013 г. в терапевтическое отделение.

В стационаре было проведено обследование: в общем анализе крови отмечались выраженный лейкоцитоз ($16,8 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения (13%), повышенная СОЭ (75 мм/ч); в биохимическом анализе крови: показатели функции печени в пределах нормы, однако по данным УЗИ органов брюшной

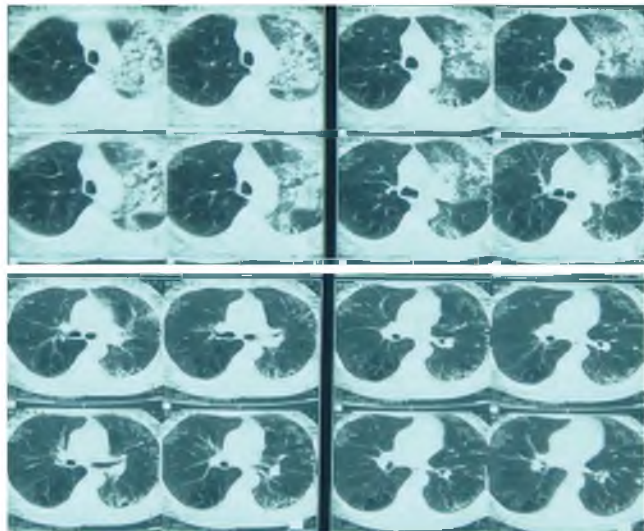


Рис. 1. РКТ органов грудной клетки больного Б. от 17.01.2013г. (описание в тексте)

Fig. 1. Chest CT of patient B. as of 17.01.2013 (described in the text)

полости отмечались диффузные изменения печени и поджелудочной железы, участки повышенной эхогенности печени, деформация желчного пузыря. При спирометрии: умеренная обструкция мелких бронхов. Бронхоскопическое исследование: диффузный двухсторонний неспецифический бронхит I степени интенсивности воспаления, в материале бронхоальвеолярного лаважа обнаружены КУМ в большом количестве.

По данным тестов лекарственной чувствительности выявлена МЛУ МБТ (S H R E Z). Проба Манту с 2 ТЕ – папула 12 мм, результат пробы с диаскинтестом отрицательный. В мокроте выявлен рост патогенной флоры: *Streptococcus vestibularis* $20 \times 10^7/\text{КОЕ}$.

На рентгенограмме ОГК от 06.02.2013 г. (рис. 2): верхняя доля левого легкого представляет собой массивные неоднородные участки инфильтрации с множеством полостей деструкции разного размера (казеозная пневмония), фокусные отсевы в S_6 сегменте левого легкого. На протяжении средних и нижних полей левого легкого прослеживаются

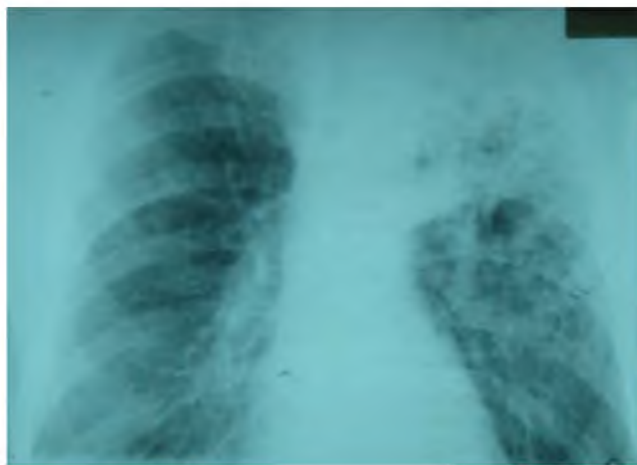


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма ОГК больного Б. от 06.02.2013 г. (описание в тексте)

Fig. 2. Chest X-ray of patient B. as of 06.02.2013. (described in the text)

эмфизематозно-буллезные изменения. Правое легкое интактно.

На основании проведенного обследования установлен клинический диагноз: казеозная пневмония верхней доли левого легкого, МБТ(+), МЛУ МБТ. ХОБЛ. Эмфизема легких. ДН I ст. Неспецифический бронхит I ст. ГБ II ст. ИБС.

В стационаре начато лечение с учетом данных тестов лекарственной чувствительности МБТ по IV РХТ (в суточной дозе Z – 1,5 г, Lfx – 0,75 г, Am – 1,0 г в/м, Pt – 0,75 г, Pas – 12,0 г в/в кап, Cs – 0,75 г) совместно с применением терапии сопровождения для предупреждения развития побочных реакций на ПТП ввиду наличия сопутствующей патологии и учитывая возраст пациента. Терапия сопровождения включала назначение гепатотропной (эссенциальные фосфолипиды 2 капс. 3 раза в день, препараты расторопши (карсил) 35-70 мг 3 раза в день), антиоксидантной (аевит 1 капс. 3 раза в день, мексидол 125 мг 3 раза в день), витаминотерапии (витамины группы B), а также ферментов с ингибиторами протонной помпы и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Через 1 мес. приема ПТП клиническое состояние больного значительно улучшилось; нормализовалась температура тела, улучшился аппетит, уменьшились одышка и боли в грудной клетке. Вместе с тем появились отеки нижних конечностей (стоп и нижних третей голени). При снижении доз ПТП (Pas 12,0 – 9,0 г, Lfx 0,75 – 0,5 г, Am 1,0 – 0,75 г) и назначения бессолевой диеты через неделю отеков нижних конечностей не наблюдалось, лечение было продолжено.

Через 2 мес. проведено обследование: в общем анализе крови сохранялись умеренно выраженный лейкоцитоз ($11,7 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения (14%), повышенная СОЭ (55 мм/ч), появилась анемия (гемоглобин – 103 г/л, эритроциты – $3,49 \times 10^{12}/\text{л}$). Функция печени и почек в пределах вариантов

нормы. При исследовании бронхиального содержимого на МБТ методами бактериоскопии и посева – результаты отрицательные, определено лишь наличие ДНК МБТ методом ПЦР. Рентгенологически от 27.04.2013 г. (рис. 3) – положительная динамика в виде значительного уменьшения инфильтрации в левом легком с уплотнением и уменьшением в объеме верхней доли с эвакуацией части казеозных масс.

Через 3,5 мес. терапии у пациента вновь возникли отеки нижних конечностей, малый субфебрилитет,



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма ОГК больного Б. от 27.04.2013 г. (описание в тексте)

Fig. 3. Chest X-ray of patient B. as of 27.04.2013 (described in the text)

слабость, никтурия. ХТ была отменена. При этом отмечалось нарастание отеков нижних конечностей, присоединились анасарка и желтуха. При клиническом обследовании выявлены выраженная билирубинемия (общий билирубин – 430 мкмоль/л, прямой билирубин – 210 мкмоль/л, тимоловая проба – 10,8 ед., АЛТ – 365 Е/л, АСТ – 625 Е/л, калий – 2,4 ммоль/л), протеинурия, билирубинурия, белок в моче – 3 г/л. По данным УЗИ органов брюшной полости: картина гепатомегалии, диффузных изменений печени и поджелудочной железы, умеренно выраженной портальной гипертензии, объемного образования желчного пузыря (полип?), кальцинатов селезенки, свободная жидкость более 1 500 мл. На РКТ ОБП от 22.05.2013 г. (рис. 4) отмечается большое количество жидкости в полости брюшины, не видно четко воротной вены.

При этом на РКТ ОГК от 22.05.2013 г. (рис. 5) отмечается положительная динамика в виде дальнейшего уменьшения инфильтративных изменений в верхней доле левого легкого и уменьшение в размерах полостей распада.

Бактериовыделение ни одним из методов не определяется. К проводимой усиленной гепатотропной, кардиальной и мочегонной терапии калийсберегающими диуретиками решено было присоединить экстракорпоральные методы лечения в виде дискреторного аппаратного плазмафереза: проведено 7 процедур с интервалом 2-4 дня с парентеральным введением альбумина 20% под контролем лабораторных данных. Через 3 нед. проведенных мероприятий отмечалась нормализация лабораторных

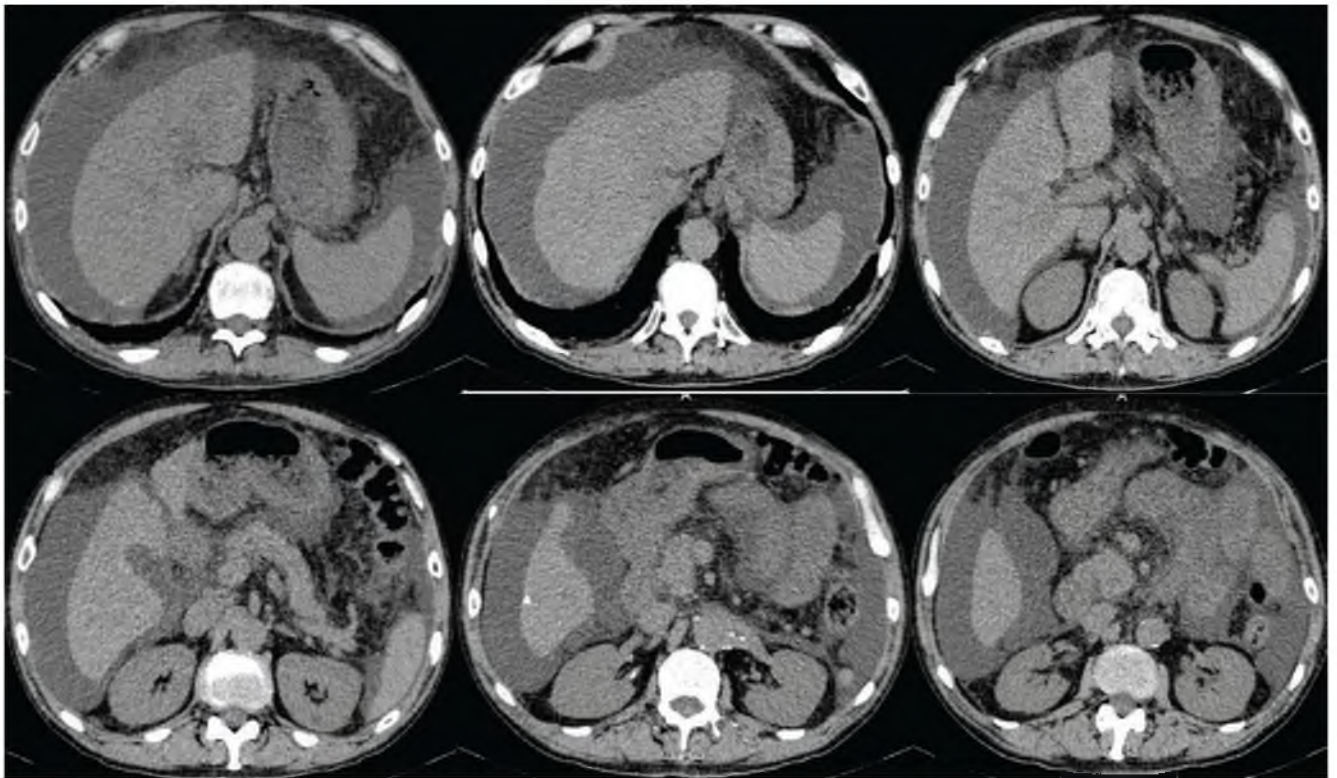


Рис. 4. РКТ органов брюшной полости больного Б. от 22.05.2013 г. (описание в тексте)

Fig. 4. Abdomen CT of patient B. as of 22.05.2013 (described in the text).

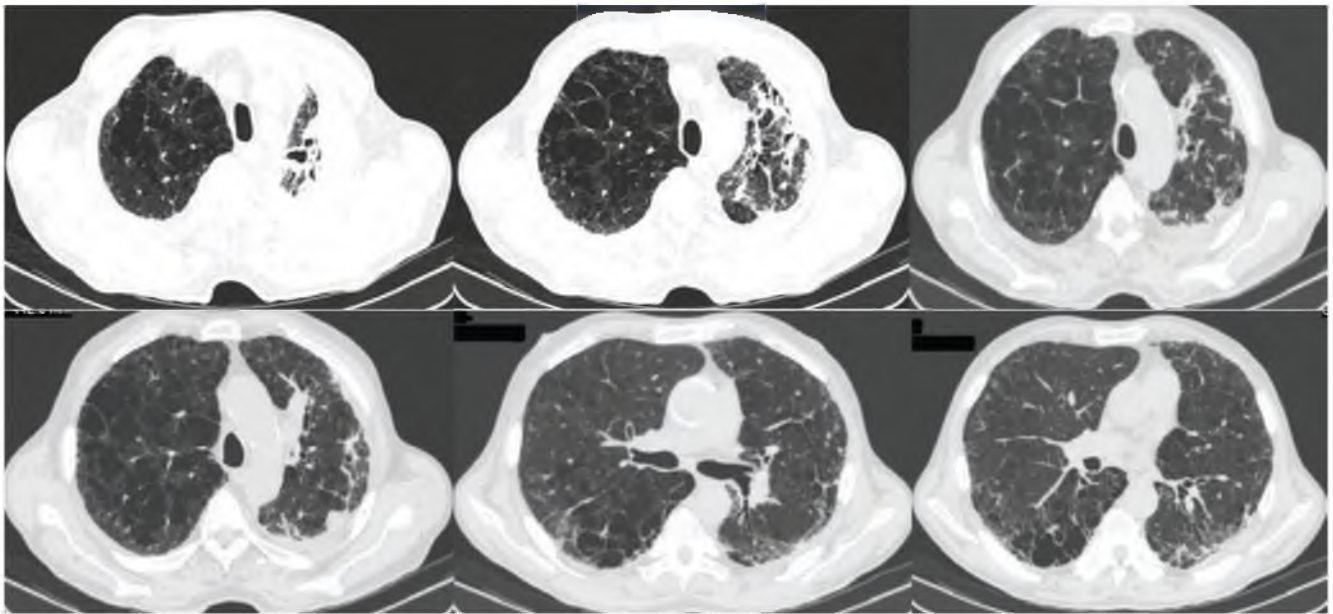


Рис. 5. РКТ органов грудной клетки больного Б. от 22.05.2013 г. (описание в тексте)

Fig. 5. Chest CT of patient B. as of 22.05.2013 (described in the text)

показателей крови, однако сохранялась билирубинемия. По данным УЗИ: сохранялось около 500 мл свободной жидкости в брюшной полости. Отмечалось улучшение самочувствия, однако сохранялись умеренно выраженные отеки нижних конечностей, желтушность кожных покровов и иктеричность склер.

На фоне поддерживающей терапии сопровождения в виде гепатотропной, витаминно-, кардиальной и мочегонной терапии калийсберегающими диуретиками было решено ввиду тяжести туберкулезного процесса восстановить ХТ по IV режиму в суточной дозе: Mfx – 0,4 г; Pas – 9,0 г; Am – 1,0 г в/м; Cs – 0,75 г.

Проводили мониторинг лабораторных показателей и контроль УЗИ органов брюшной полости, где отмечалась положительная динамика в виде уменьшения количества свободной жидкости, сохранялась незначительная билирубинемия (общий билирубин – 37 мкмоль/л, прямой билирубин – 3,5 мкмоль/л). Бактериовыделения не было.

Через 6 мес. терапии отеков не наблюдалось, кожные покровы физиологической окраски, жалоб не предъявляет, переносимость данного режима ХТ удовлетворительная. На рентгенограмме ОГК от 22.07.2013 г. (рис. 6) отмечалась дальнейшая положительная динамика: левое легкое уменьшено в размере, в верхней доле определяются фиброзно-цирротические изменения с мелкими деструкциями. Лабораторные показатели в норме. По данным УЗИ органов брюшной полости свободной жидкости не определяется.

Клинический диагноз при выписке: цирротический туберкулез левого легкого МБТ(-), МЛУ МБТ, ХОБЛ. Эмфизема легких. Пневмосклероз. Бронхоэктатическая болезнь. ДН I ст. ГБ II ст. ИБС. Кардиосклероз. НК I ст. Токсический гепатит. Цирроз печени, ремиссия. Паренхиматозная желтуха.

Данный клинический случай демонстрирует возможности эффективного лечения больного с распространенным деструктивным туберкулезом легких и сочетанной патологией при условии комплексной терапии основного и сопутствующих заболеваний и своевременного применения терапии сопровождения, включающей проведение интенсивной инфузионно-детоксикационной, гепатопротекторной терапии и экстракорпоральных методов лечения.



Рис. 6. Обзорная рентгенограмма ОГК больного Б. от 22.07.2013 г. (описание в тексте)

Fig. 6. Chest X-ray of patient B. as of 22.07.2013 (described in the text)

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Самойлова А. Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 108-111.
2. Ерохин В. В. Достижения и пути инновационного развития фтизиатрии // Вестн. РАМН. – 2012. – № 11. – С. 4-8.
3. Зиновьев И. П., Эсаулова Н. А., Новков В. Г. и др. Первичная лекарственная устойчивость МБТ у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2009. – № 4. – С. 37-39.
4. Литвинов В. И., Медников Б. Л., Ловачева О. В. и др. Резистентность микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам // Химиотерапия туберкулеза. – М., 2000. – С. 49-50.
5. Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А. и др. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 9-13.
6. Филинук О. В., Фелькер И. Г., Янова Г. В. и др. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 20-26.

REFERENCES

1. Vasilieva I.A., Samoylova A.G. Modern approaches to chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya*, 2011, no. 3, pp. 108-111. (In Russ.)
2. Yerokhin V.V. Achievements and innovative ways of development in tuberculosis control. *Vestnik RAMN*, 2012, no. 11, pp. 4-8. (In Russ.)
3. Zinoviev I.P., Esaulova N.A., Novkov V.G. et al. Primary drugs resistance of tuberculous mycobacteria in patients with new destructive pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2009, no. 4, pp. 37-39. (In Russ.)
4. Litvinov V.I., Mednikov B.L., Lovacheva O.V. et al. *Rezistentnost mikobakteriy tuberkuleza k antibakterialnym preparatam. Khimioterapiya tuberkuleza*. [Drug resistance of tuberculous mycobacteria. Chemotherapy of tuberculosis]. Moscow, 2000, pp. 49-50.
5. Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasilieva I.A. et al. Chemotherapy outcomes in multiple drug resistant tuberculosis patients in the regions of the Russian Federation. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 4, pp. 9-13. (In Russ.)
6. Filinyuk O.V., Felker I.G., Yanova G.V. et al. Risk factors of chemotherapy failure in multiple drug resistant tuberculosis patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 1, pp. 20-26. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отдела фтизиатрии.
E-mail: vasil39@list.ru

Эргешов Атаджан Эргешович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
E-mail: office_cniit@mail.ru

Багдасарян Татев Рафиковна

кандидат медицинских наук, заведующая первым
терапевтическим отделением.
E-mail: norair04@mail.ru

Ваниев Эдуард Владимирович

кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.
E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Поступила 18.12.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Irina A. Vasilieva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthiology
Department.
E-mail: vasil39@list.ru

Atadzhan E. Ergeshov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
E-mail: office_cniit@mail.ru

Tatev R. Bagdasaryan

Candidate of Medical Sciences, Head of First Therapy
Department.
E-mail: norair04@mail.ru

Eduard V. Vaniev

Candidate of Medical Sciences, TB Doctor.
E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Submitted on 18.12.2015