

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДН 616-002.5:579.873.21:615.281.873.21

DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-10-62-66

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЕДАКВИЛИНА И ЛИНЕЗОЛИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ *M. TUBERCULOSIS*

Е. М. ЖУКОВА, Т. А. КОЛПАКОВА, Е. П. МЫШКОВА, Т. А. РЕЙХРУД

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск

Представлено наблюдение эффективного лечения больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*. Показаны современные подходы к диагностике и лечению мультирезистентного туберкулеза, оптимальный режим химиотерапии, включающий новые эффективные противотуберкулезные препараты, дополненный клапанной бронхоблокацией, продемонстрирована целесообразность комплексности лечения туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, противотуберкулезные препараты.

EXPERIENCE OF USING BEDAQUILINE AND LINEZOLID IN THE INTEGRAL TREATMENT OF THE PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENT WITH EXTENSIVE DRUG RESISTANCE OF *M. TUBERCULOSIS*

E. M. ZHUKOVA, T. A. KOLPAKOVA, E. P. MYSHKOVA, T. A. REYKHRUD

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

The article describes the clinical case of effective treatment of the tuberculosis patient suffering from extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. It describes modern approaches to diagnostics and treatment of multiple drug resistant tuberculosis, the best chemotherapy regimen including new effective anti-tuberculosis drugs, supplemented by valve bronchial block, and demonstrates the feasibility of integral approach to treatment of tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance, anti-tuberculosis drugs.

Территории СФО и ДФО (оставаясь самыми неблагополучными в России по туберкулезу) опережают другие регионы по распространенности туберкулеза с МЛУ возбудителя, темпы увеличения числа пациентов с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) гораздо выше, чем в целом по РФ. За 2003-2012 гг. в РФ показатель распространенности штаммов с МЛУ увеличился в 1,7 раза, в СФО – в 1,8, в ДФО – 2,2 [2]. Результаты лечения больных туберкулезом с МЛУ невысокие в СФО и ДФО, так доля пациентов с эффективным курсом химиотерапии, зарегистрированных в 2011 г., составила 44,5 и 46,5% [2].

Одним из путей повышения эффективности лечения является внедрение в практику новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) – среди них бедаквилин, включенный в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя [1].

На территориях курации ННИИТ бедаквилин начали применять лишь с 2015 г., широкого распространения в практике фтизиатрической службы СФО, ДФО режимы химиотерапии, содержащие препарат, не получили, поэтому пример успешного лечения больных с ШЛУМБТ представляют интерес для фтизиатров этого региона.

Клиническое наблюдение

Больной В., 25 лет, житель г. Горно-Алтайска. Раннее туберкулезом не болел. Наследственность по туберкулезу и другим заболеваниям органов дыхания не отягощена. Наличие контакта с больными туберкулезом установить не удалось. Курит с 18 лет по 1 пачке сигарет в день. Наличие хронических заболеваний отрицает. Считает себя больным с конца декабря 2014 г., после сильного переохлаждения отметил появление кашля с незначительным количеством слизисто-гноной мокроты, эпизоды болевых ощущений в правой половине грудной клетки, усиливающихся при глубоком дыхании, кашле, общую слабость. В феврале 2015 г. при обращении к участковому терапевту в течение 1 нед. проведено лечение цефтриаксоном с незначительным клиническим эффектом.

При флюорографическом обследовании выявлены изменения в легких, пациент направлен в противотуберкулезный диспансер (ПТД). При исследовании мокроты 10 марта 2015 г. с помощью метода люминесцентной микроскопии (МЛМ) выявили МБТ, методом ПЦР установлена лекарственная устойчивость к рифампицину. При рентгенологическом и томографическом исследовании органов грудной клетки от 10 марта 2015 г. обнаружили в нижней доле правого легкого (S6) участок затемнения с наличием в S6 полости распада размером

1 × 1 см. Большой взят на диспансерный учет с диагнозом: инфильтративный туберкулез нижней доли (S6) правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+). 11 марта 2015 г. госпитализирован в стационар ПТД. При поступлении предъявлял жалобы интоксикационного и респираторного характера (на общую слабость, эпизодический кашель с незначительным количеством слизисто-гноющей мокроты). Начато лечение по IV режиму химиотерапии (пиразинамид – 1,5 г/сут, этамбутол – 1,6 г/сут, капреомицин – 1,0 г/сут в/м, левофлоксацин – 0,75 г/сут, аминосалициловая кислота – 8 г/сут, протионамид – 0,75 г/сут). 12 мая 2015 г. получен результат теста лекарственной чувствительности (мокрота от 10 марта 2015 г.), установлена ШЛУ МБТ, в том числе к изониазиду (H), рифампицину (R), рифабутину (Rb), стрептомицину (S), амикацину (Am), канамицину (Km), капреомицину (Cm), офлоксацину (Ofx), моксифлоксацину (Mfx), парааминосалициловой кислоте (PAS). Лекарственная чувствительность сохранена к этамбутолу (E), циклосерину (Cs), этионамиду (Eto). С учетом выявления ШЛУ проведена коррекция лечения, с 14 мая 2015 г. терапия продолжена по схеме: Cm – 1,0 г/сут в/м, внутрь; E – 1,6 г/сут, Lfx – 0,75 г/сут, Cs – 0,75 г/сут, Z – 1,5 г/сут, Pto – 0,75 г/сут. За период проведенного в стационаре ПТД лечения (в течение 2,5 мес.) были отмечены купирование симптомов интоксикации, уменьшение респираторных симптомов, однако сохранялось бактериовыделение (МЛМ, метод посева), была выявлена отрицательная рентгенологическая динамика в виде увеличения размеров полости распада в S6 правого легкого.

После заочной консультации для продолжения химиотерапии 20 мая 2015 г. больной госпитализирован в ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России. При поступлении в клинику больной предъявлял жалобы на эпизодический кашель с незначительным количеством слизисто-гноющей мокроты. При осмотре выявлено: рост – 175 см, масса тела – 61 кг. Состояние удовлетворительное. Частота дыхания – 17 в 1 мин. При аускультации над легкими дыхание – везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца – ясные, ритмичные, пульс – 76 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление – 115/70 мм рт. ст. Живот при пальпации – мягкий, безболезненный.

При рентгенологическом и КТ-исследовании от 26 мая 2015 г. обнаружена в нижней доле справа в S6 по дорзальной поверхности полость распада размером 28,7 × 42,9 × 28 мм с неравномерно инфильтрированными стенками, уровнем содержимого в ней. К полости подходит бронх с утолщенными стенками. Визуализируются более мелкие полости распада: субплеврально по среднеаксилярной линии 7 × 7 × 4,8 мм и субплеврально по дорзальной поверхности 12 × 8 × 5,5 мм также с инфильтрированными стенками. Определяются мелкие деструкции в очагах в S6 и S8, множественные мелкие и

средних размеров очаги с выраженной перифокальной инфильтрацией в S6, S8, S9, S10 справа, S4, S5 слева (рис. 1).

В микроте МЛМ обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (1-10 в 1 поле зрения). Методом посева на жидкие среды (Bactec MGIT) выделены МБТ.

При фибробронхоскопии обнаружены эндоскопические признаки инфильтративного туберкулеза правого V6, правого нижнедолевого бронха, правого главного бронха, трахеи.

В клиническом анализе крови при поступлении – показатели в норме, за исключением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – повышение до 60 мм/ч. Общий анализ мочи, биохимический анализ крови, показатели гемостаза, электролитный состав крови – показатели в норме.

При электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) установлен синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 57-80, после вдоха – эпизод синусовой аритмии с ЧСС 57-80 в 1 мин. Нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса. Признаки синдрома ранней реполяризации желудочков.

На основании проведенного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования был уточнен диагноз: инфильтративный туберкулез нижней доли (S6) правого легкого в фазе распада и обсеменения (в S8, S9, S10 правого легкого и S4, S5 левого); туберкулез правого V6, правого главного бронхов, трахеи; инфильтративная форма, МБТ(+), ШЛУ: изониазид (H), рифампицин (R), стрептомицин (S), рифабутин (Rb), амикацин (Am), канамицин (Km), аминосалициловая кислота (PAS), офлоксацин (Ofx), моксифлоксацин (Mfx). Врачебной комиссией ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России принято решение о назначении пациенту режима химиотерапии, включающего бедаквилин (Bq). Пациент был проинформирован об изменении режима лечения. С 27 мая 2015 г. начато лечение по V режиму: Lev – 1,0 г/сут, Bq по схеме: 0,4 г/сут ежедневно в течение 2 нед., в последующем 0,2 г/сут 3 раза в неделю в течение 22 нед., а также линезолид (Lzd) – 0,6 г/сут, Z – 2,0 г/сут, Cs – 0,75 г/сут, Pto – 0,75. Дозы ПТП назначены в соответствии с массой тела. Курсы физиолечения: крайне высокочастотная терапия, ультразвук на проекцию S6 правого легкого, ингаляции с дексаметазоном, диоксидином, с канамицином. Патогенетическая терапия включала антиоксиданты: натрия тиосульфат – 10 мл в/в капельно в течение 20 дней, глутоксим – 2 мл 1 раз в день в/м в течение 52 дней, аевит – 400 мг 1 раз в день внутрь в течение 1 мес., аскорбиновая кислота – 10 мл 1 раз в день в/в в течение 10 дней.

Через 1 мес. комплексного лечения, включающего Bq, при контрольном рентгенологическом исследовании отметили положительную динамику в виде значительного уменьшения полости распада (до

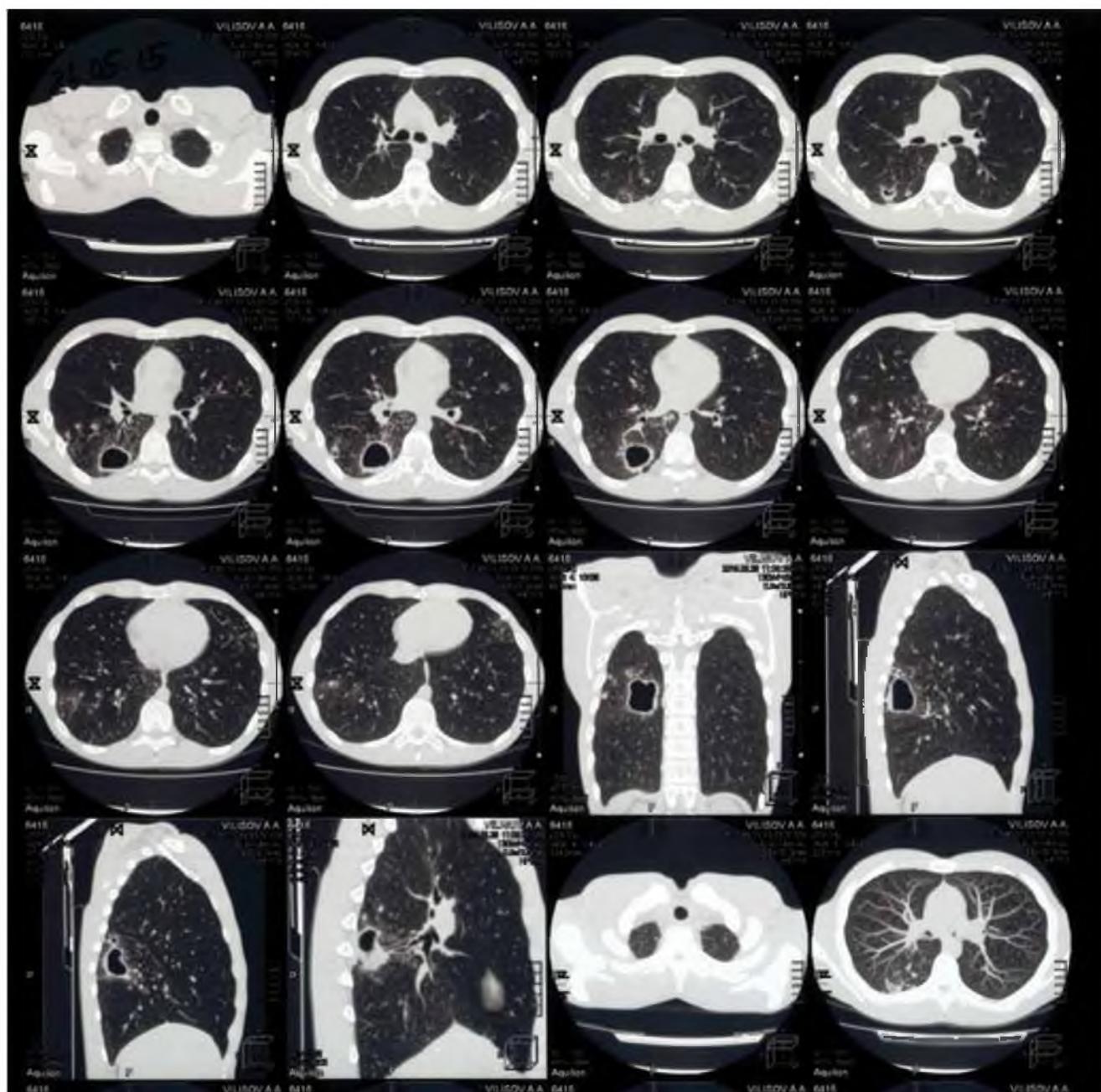


Рис. 1. МСКТ-исследование от 26.05.2015 г.

Fig. 1. MSCT as of 26.05.2015

15 × 0,7 мм) в S6 и мелких деструкций в нижней доле правого легкого, уменьшение перифокальной инфильтрации вокруг части очагов в нижней доле справа и в S4,5 слева. 20 июля 2015 г. получен результат определения лекарственной устойчивости МБТ методом пропорций (Vactec MGIT): в мокроте от 25 мая 2015 г. установлено расширение спектра ШЛУ: к H, R, Rb, S, E, Am, Km, Cm, Ofx, Mfx, PAS. Лекарственная чувствительность сохранена к пирозинамиду (Z), циклосерину (Cs), этионамиду (Eto).

Лечение было продолжено по прежней схеме. Через 2 мес. при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) зарегистрировали в S6 правого легкого образование участка уплотнения легочной ткани размером 24 × 15 × 19 мм,

с тяжами в легочную ткань и костальной плевре, в структуре уплотнения определялась уменьшенная полость размером 9 × 10 мм с дренирующим бронхом. Через 3 мес., 20 августа 2015 г., при контрольной фибробронхоскопии отмечена положительная динамика в виде уменьшения степени воспалительных явлений до минимума в ПГБ, ПБ, ПНДБ, до 1-й степени – в правом В6.

При последующем рентгенологическом контроле через 4 и 5 мес. лечения отметили положительную динамику в виде значительного рассасывания и уплотнения очагов справа в нижней доле и в среднем легочном поле, полостные изменения не визуализировались.

Через 6 мес. лечения при выполнении МСКТ органов грудной клетки в нижней доле S6 правого легкого зафиксировали дальнейшую положительную динамику в виде закрытия полости распада

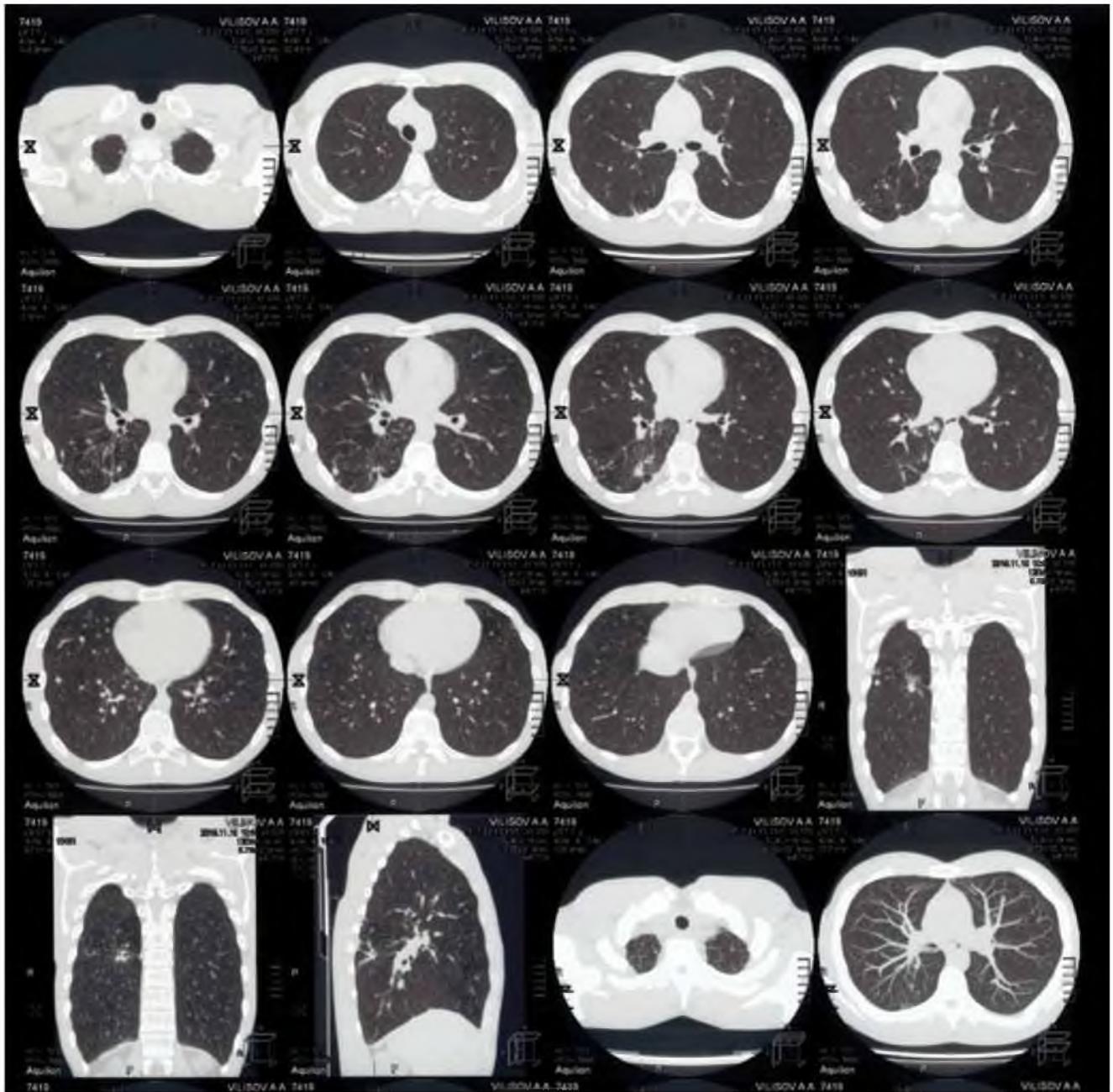


Рис. 2. МСКТ-исследование от 10.11.2015 г.

Fig. 2. MSCT as of 10.11.2015

в структуре участка уплотненной легочной ткани размером $13,8 \times 12,6$ мм, уменьшение количества очагов в S6, S8, S9, S10 справа и уменьшение перифокальной инфильтрации вокруг очагов в S4, S5 левого легкого (рис. 2).

Через 2 нед. лечения отметили нормализацию СОЭ. Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели, электролиты крови, показатели коагулограммы были в пределах нормы весь период наблюдения. При проведении ЭКГ выявлены: единичная предсердная экстрасистола, эпизод миграции суправентрикулярного водителя ритма. На 3-6-й нед. лечения отметили синусовую аритмию с ЧСС 55-75 уд./мин, в последующем – синусовый ритм. В период с 8-й по 11-ю нед. было

зафиксировано ухудшение метаболических процессов в миокарде. В последующем наступила полная нормализация показателей ЭКГ без назначения каких-либо дополнительных препаратов. Изменения, регистрируемые на ЭКГ, не сопровождались клиническими проявлениями, жалобами больного. Следует отметить, что в течение всего периода наблюдения удлинения интервала QTc не было (диапазон показателя 0,4-0,42 мс). На спирограммах, выполненных в начале лечения, через 3 и 6 мес. химиотерапии, регистрировали показатели вентиляционной функции легких в пределах вариантов нормы.

В результате лечения в клинике института достигнута положительная клинико-лабораторно-рентгенологическая динамика: отрицательные результаты по бактериоскопии получены через 2,5 нед., а по методу посева на плотные среды через

1 мес. после поступления; купирование респираторных симптомов и специфических изменений трахеобронхиального дерева в течение 3 мес.; нормализация общеклинических лабораторных показателей; рентгенологически – значительное рассасывание очагово-инфильтративных изменений в S6, S8, S9, S10 правого легкого и S4, S5 левого, закрытие полости распада в S6 правого легкого.

Через 6 мес. лечения пациент выписан с рекомендацией продолжить лечение по V режиму (не менее

12 мес.) в условиях санатория, затем в ППД по месту жительства по схеме: Lfx – 1,0 г/сут, Lzd – 0,6 г/сут, Z – 2,0 г/сут, Cs – 0,75 г/сут, Pto – 0,75 г/сут.

Таким образом, успеха в лечении туберкулеза с ШЛУ МБТ удалось достичь благодаря применению ускоренных методов диагностики лекарственной устойчивости МБТ, своевременной коррекции лечения, благодаря использованию современного режима химиотерапии, включающего новые эффективные ПТП (Bq, Lzd).

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – Тверь: ООО изд-во «Триада», 2014. – 72 с.
2. Филиппова О. П., Ревякина О. В., Алексеева Т. В. Оценка эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Сибирском и Дальневосточном федеральном округах // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 6-12.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: 8 (383) 203-86-75.

Жукова Елена Михайловна
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Колпакова Татьяна Анатольевна
доктор медицинских наук, заведующая клиническим сектором научного отдела.
E-mail: t.a.kolpakova@jandex

Мышкова Елена Павловна
научный сотрудник.
E-mail: myshkova@ngs.ru

Рейхруд Татьяна Анатольевна
заведующая 2-м туберкулезно-легочным отделением.
E-mail: tanjareyhруд@mail.ru

Поступила 29.06.2016

REFERENCES

1. Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu vzbuditelya. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance]. Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.
2. Filippova O.P., Revyakina O.V., Alekseeva T.V. Treatment efficiency evaluation of multiple drug resistant tuberculosis patients in Siberian and Far Eastern Federal Districts. Tub. i Bolezni Legkikh, 2015, no. 9, pp. 6-12. (In Russ.)

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone/Fax: +7(383) 203-86-75.

Elena M. Zhukova
Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Tatiana A. Kolpakova
Doctor of Medical Sciences, Head of Clinical Sector of Research Department.
E-mail: t.a.kolpakova@jandex

Elena P. Myshkova
Researcher.
E-mail: myshkova@ngs.ru

Tatiana A. Reykhруд
Head of Pulmonary Tuberculosis Department no. 2
E-mail: tanjareyhруд@mail.ru

Submitted on 29.06.2016