



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХ КУРСОВ БЕДАКВИЛИНА У ПОДРОСТКА С ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Л. В. ПАНОВА, Е. С. ОВСЯНКИНА, А. Ю. ХИТЕВА, Е. А. КРУШИНСКАЯ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

Представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее возможность эффективного и безопасного назначения двух курсов бедаквилина в режимах химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков. По нашему мнению, лечение пациентов этой возрастной группы должно проводиться в федеральных центрах, где работают высококвалифицированные специалисты по детскому туберкулезу.

Ключевые слова: туберкулез, множественная/широкая лекарственная устойчивость возбудителя, дети, подростки, бедаквилин

Для цитирования: Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Хитева А. Ю., Крушинская Е. А. Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 56-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60>

EXPERIENCE OF USING TWO COURSES OF BEDAQUILINE IN THE ADOLESCENT WITH EXTENSIVE DRUG RESISTANT FIBROUS CAVERNOUS TUBERCULOSIS

L. V. PANOVA, E. S. OVSYANKINA, A. YU. KHITEVA, E. A. KRUSHINSKAYA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article describes a clinical case demonstrating the possibility of effective and safe administration of two courses of bedaquiline within chemotherapy regimens for multiple/extensive drug resistant respiratory tuberculosis in children and adolescents. In our opinion, the treatment of patients of this age should be carried out in federal centers employing highly qualified specialists in pediatric tuberculosis.

Key words: tuberculosis, multiple/extensive drug resistance, children, adolescents, bedaquiline

For citations: Panova L.V., Ovsyankina E.S., Khiteva A.Yu., Krushinskaya E.A. Experience of using two courses of bedaquiline in the adolescent with extensive drug resistant fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 56-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60>

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшний день нет объективной информации о распространенности туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя среди детской возрастной группы. В Российской Федерации среди бактериовыделителей доля выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с МЛУ в 2017 г. составила: у детей (0-14 лет) – 30,9% (2016 г. – 34,6%); у подростков (15-17 лет) – 39,9% (2016 г. – 38,3%) [3]. Решение о назначении больному ребенку IV и V режимов химиотерапии принимается врачебной комиссией (ВК) головной медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ. Предложенные режимы химиотерапии для лечения детей и подростков полностью повторяют режимы для взрослых. Бедаквилин и перхлорон включены в группу новых препаратов. Назначение препаратов резерва при наличии возрастных противопоказаний к их применению осуществляется по решению ВК и при информированном согласии родителей (законных представителей) пациента [1]. Эффективность лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков в официальной статистике не отражена.

В 2018 г. ВОЗ внесла изменения в рекомендации по лечению туберкулеза с МЛУ МБТ: левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид отнесены к препаратам, которые должны быть использованы в первоочередном порядке (группа А) [5]. Бедаквилин разрешен к применению у детей с 6 лет. Рекомендуемая доза: 400 мг в день в течение 14 дней, затем 200 мг три раза в неделю в течение 22 нед. Более длительный срок назначения может рассматриваться на индивидуальной основе [4].

В нашей клинике бедаквилин применяется в химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков с апреля 2015 г. В настоящее время есть опыт применения бедаквилина в течение 48 нед. При назначении препарата необходим сбор анамнеза: наличие у пациента или близких родственников удлинения интервала QT или аритмии по типу torsade de pointes, брадиаритмии. ЭКГ обязательно проводится до назначения бедаквилина: удлинение интервала QT более 440 мс (норма у детей от 0 до 18 лет: 370-439 мс) служит противопоказанием [2]. Мониторинг ЭКГ проводится 1 раз в неделю в течение первого месяца приема бедаквилина, далее 1 раз в месяц. Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Ф., 17 лет.

Эпидемиологический анамнез. Контакт с больным туберкулезом не установлен.

Фтизиатрический анамнез. Вакцинирована БЦЖ в роддоме, поствакцинальный рубчик 5 мм. Туберкулинодиагностика проводилась регулярно. В 2014 г. зафиксирован вираж туберкулиновых проб, к фтизиатру не направлялась, рентгенологическое исследование не проводилось. В мае 2015 г. на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) выявлены кальцинаты в бронхопальмональной группе внутригрудных лимфатических узлов справа, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) не проводилась. В июле взята на диспансерный учет по ША группе с диагнозом «туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопальмональной группы справа в фазе кальцинации», получала лечение НЗЕ в течение 5 мес. в условиях стационара. Снята с учета в октябре 2016 г. За период с 2014 по 2016 г. проба с АТР и компьютерная томография (КТ) ОГК не проводились.

Анамнез заболевания. Впервые туберкулез выявлен в мае 2017 г. при обращении за медицинской помощью с жалобами на деформацию грудины. По назначению травматолога проведена обзорная рентгенограмма ОГК – выявлены инфильтративные изменения в левом легком. По результатам исследования заподозрен туберкулез, направлена для обследования в стационар по месту жительства, где находилась 4 мес. с клиническим диагнозом «инфильтративный туберкулез легких в фазе распада МБТ(+). ШЛУ МБТ» (HRRbSEEtAmOf). При поступлении в мокроте методом люминесцентной микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – ДНК МБТ, выявлен рост микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) в системе Вастес MGIT-960. Проведены тесты на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ в системе «СИНТОЛ» – определена устойчивость к R. По результатам ТЛЧ получала лечение по схеме: ZAmLfxPtoPasCs. Через 1 мес. лечения отмечено развитие осложнения – спонтанный пневмоторакс. Получены результаты ТЛЧ в системе Вастес MGIT-960: определена ШЛУ МБТ, устойчивость к HRRbSEEtAmOf. Схема химиотерапии скорректирована: ZKmLfxPasCs. Получила 100 доз, отмечено прекращение бактериовыделения, при рентгенологическом обследовании – без динамики. Направлена в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ».

Жалобы при поступлении: не предъявляет.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Температура тела не повышена. Симптомы туберкулезной интоксикации выражены слабо (астеноневротический синдром). В легких аускультативно в верхних отделах слева дыхание жесткое, в остальных отделах везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия 90 ударов в 1 мин. По остальным органам и системам – без патологии.

Лабораторные исследования при поступлении. В мокроте 3-кратно методом ПЦР ДНК МБТ не выявлена, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены. В системе Вастес MGIT-960 рост МБТК не отмечен.

В гемограмме: повышенная СОЭ (37 мм/ч).

В биохимическом анализе крови: АЛТ – 94,3 Ед/л (норма 0,31), АСТ – 164,1 Ед/л (норма 0,31).

ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 90 ударов в 1 мин.

Функция внешнего дыхания: умеренное снижение вентилиционной способности легких по рестриктивному типу, жизненная емкость легких – 2,45 л (64,3% от д. в.). Газы крови, кислотно-щелочное состояние: умеренная гипоксемия.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: деформация желчного пузыря.

Бронхоскопия: патологии в бронхах не выявлено.

Рентгенологическое исследование: на КТ ОГК (рис. 1а, 1б) – левое легкое уменьшено в объеме. Отмечается сливная инфильтрация в верхней доле и С₆ левого легкого, на фоне которой визуализируются расширенные деформированные просветы бронхов и множественные полости распада до 1 см в диаметре. Визуализируются два конгломерата каль-

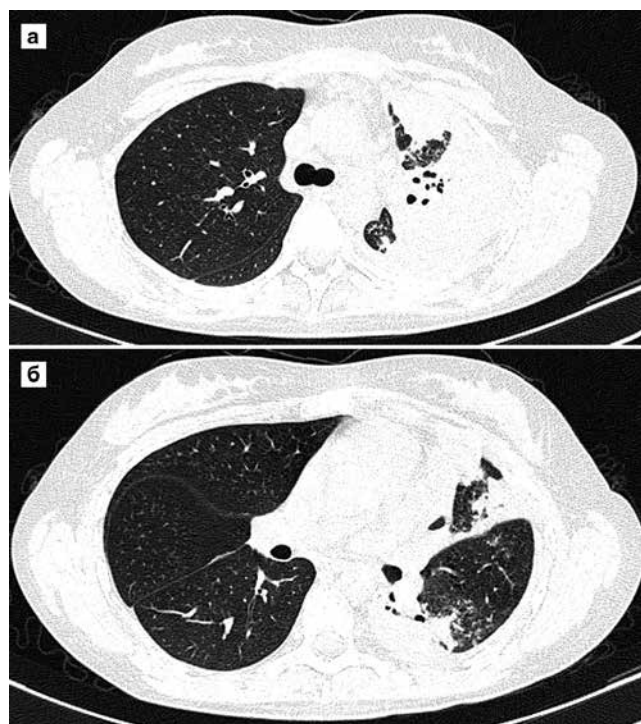


Рис. 1а, 1б. КТ ОГК пациентки Ф., 17 лет.

Выраженные инфильтративные изменения в верхней доле и С₆ левого легкого, на фоне которых определяются расширенные просветы бронхов и множественные полости распада до 1 см в диаметре

Fig. 1a, 1b. Chest CT of female patient F., 17 years old. Pronounced infiltrative changes in the upper lobe and C₆ of the left lung, against the background of which expanded bronchial lumina, are visualized as well as multiple cavities up to 1 cm in diameter

цинатов в проекции правой бронхопульмональной группы размерами до 6 мм.

Клинический диагноз при поступлении «фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли и S₆ левого легкого, МБТ(+). ШЛУ МБТ» (HRRbSEEtAmOfI). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы справа в фазе кальцинации.

Лечение: в течение 1,5 мес. противотуберкулезная химиотерапия не проводилась в связи с нарушением функции печени. В этот период назначена инфузионная, дезинтоксикационная и гепатопротекторная терапия с положительной динамикой в виде нормализации уровня трансаминаз. После нормализации функции печени химиотерапия назначена по интенсивной фазе индивидуального режима с учетом результатов ТЛЧ МБТ, полученных по месту жительства: ZCmPasCsLzd. Через 14 дней в гемограмме отмечено нарастание эозинофилов до 18%, что расценено как аллергическая реакция на капреомицин. Назначена антигистаминная терапия, через 7 дней – нарастание эозинофилии до 26%, препарат отменен. Химиотерапия продолжена по схеме: ZPasCsLzd. Через 7 дней в биохимическом анализе крови – нарастание уровня трансаминаз в 4 раза по сравнению с нормой, вся схема химиотерапии отменена. При иммунологическом исследовании крови на переносимость препаратов установлено достоверное увеличение РБТ на Lzd. Восстановить схему химиотерапии с Lzd не удалось в связи с развитием неустраняемой гепатотоксической реакции.

Принято решение о включении в схему бедаквилина. Получено информированное согласие матери девочки на назначение препарата. Проведена ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 78 ударов в 1 мин, интервал QT – 418 мс. Химиотерапия продолжена по схеме: ZPasCsBdq, получила 180 доз (6 мес.).

Для проведения химиотерапии потребовалось назначение преднизолона – 10 мг перорально, через 2 нед. доза постепенно была снижена до 7,5 мг. При последующем снижении отмечено нарастание уровня печеночных трансаминаз. Таким образом, определена поддерживающая доза преднизолона – 7,5 мг на весь курс химиотерапии.

Динамика процесса: исчезновение симптомов туберкулезной интоксикации – через 1 мес.; нормализация гемограммы – через 1 мес.; увеличение массы тела на 7 кг. Рентгенологическая динамика: на КТ ОГК через 2 мес. (рис. 2а и 2б) – отмечено рассасывание инфильтративных изменений в верхней доле и S₆ левого легкого; сохраняются каверны малых размеров с фиброзными стенками, деформированные бронхи; верхняя доля левого легкого уменьшена в объеме; средостение смещено влево. Через 6 мес. химиотерапии отмечена стабилизация процесса – рентгенологическая картина без динамики.

Учитывая стабилизацию туберкулезного процесса в левом легком, проведена консультация то-

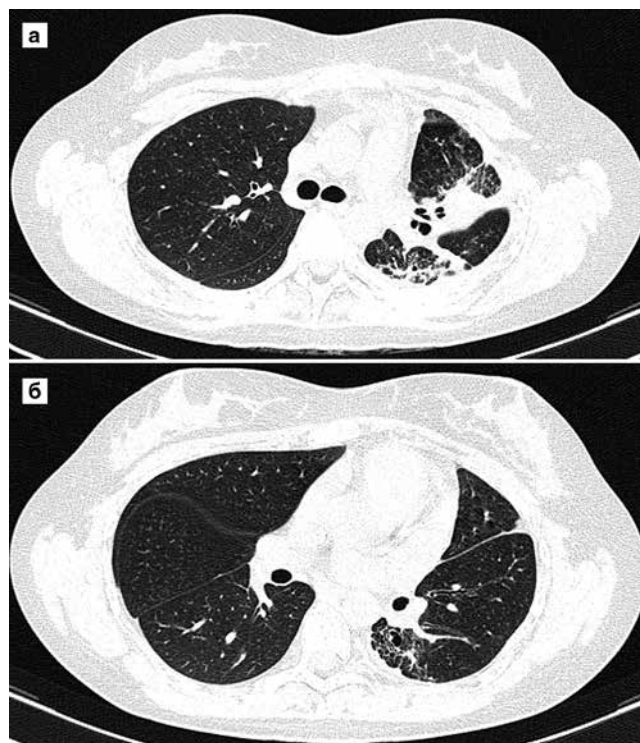


Рис. 2а, 2б. КТ ОГК пациентки Ф., 17 лет, через 2 мес. лечения: рассасывание инфильтративных изменений в верхней доле и S₆ левого легкого. Сохраняются каверны малых размеров с фиброзными стенками, деформированные бронхи; верхняя доля левого легкого уменьшена в объеме; средостение смещено влево

Fig. 2a, 2b. Chest CT of female patient F., 17 years old, after 2 months of treatment: resolution of infiltrative changes in the upper lobe and S₆ of the left lung. Small cavities with fibrous walls, deformed bronchi persist; the volume of the upper lobe of the left lung is reduced; mediastinum is shifted to the left

ракального хирурга: рекомендовано оперативное лечение.

Операция: ВАТС верхняя лобэктомия с атипичной резекцией S₆ левого легкого с декортикацией проведена 05.07.2018 г.

Исследование операционного материала: при микробиологическом исследовании методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены, методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, однако ее количество недостаточно для проведения ТЛЧ. Рост МБТК в системе Вастес MGIT-960 не выявлен. При патоморфологическом исследовании определена выраженная активность специфического процесса.

Лечение после операции: ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Для профилактики формирования остаточной плевральной полости в течение 1 мес. проводили пневмоперитонеум в объеме 800 см³ (4 процедуры). В связи с большим объемом операции досрочно проведена КТ ОГК – отмечено формирование фиброторакса в верхней части левого гемиторакса (рис. 3).

Согласно критериям, разработанным в детско-подростковом отделе (объем операции более

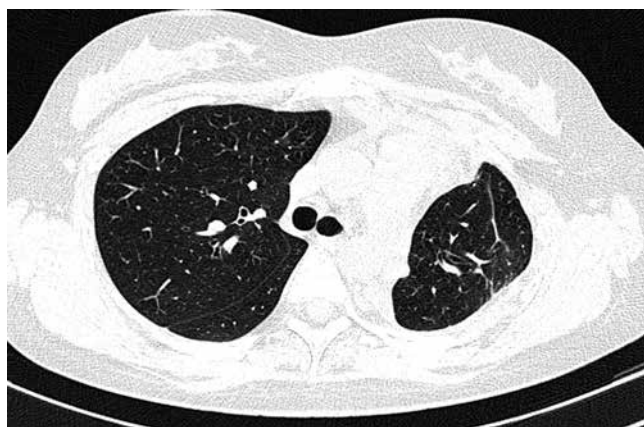


Рис. 3. КТ ОГК пациентки Ф., 17 лет, через 1 мес. после операции: левое легкое значительно уменьшено в размере за счет резекции верхней доли и С₆. Формирование фиброторакса в верхнем отделе левого гемиторакса

Fig. 3. Chest CT of female patient F., 17 years old, after 1 month after surgery: the left lung is significantly reduced in size due to resection of the upper lobe and C₆. Fibrothorax is formed in the upper part of the left hemithorax

2 сегментов, выраженная активность специфического процесса по данным патоморфологического исследования операционного материала и неудовлетворительная переносимость противотуберкулезных препаратов), химиотерапия после операции назначена на 6 мес. Учитывая, что до операции пациентка получала только 4 противотуберкулезных препарата вместо 5, принято решение продолжить лечение по прежней схеме, продлив прием бедаквилина еще на 6 мес.: ZPasCsBdq. Химиотерапия продолжена на фоне постоянного приема 7,5 мг преднизолона. Переносимость препаратов удовлетворительная.

Мониторинг ЭКГ проводили 1 раз в неделю в течение 1-го мес. приема бедаквилина, далее 1 раз в месяц. За весь период приема бедаквилина значения интервала QT находились в диапазоне от 378 до 430 мс.

Рентгенологическое исследование через 6 мес. после операции: на КТ ОГК (рис. 4а и 4б) – левое легкое значительно уменьшено за счет резекции верхней доли и С₆. Очаговых и инфильтративных изменений в легких нет. Определяется два кальцината в проекции правой бронхоплевональной группы внутригрудных лимфатических узлов.

Пациентка выписана по завершении основного курса химиотерапии в стабильном состоянии под наблюдением ПТД по месту жительства с клиническим диагнозом «туберкулез внутригрудных лимфатических узлов правой бронхоплевональной группы в фазе кальцинации, МБТ(-). ШЛУ МБТ (HRRbSEEtOflAm). Состояние после VATC-резекции, верхней доли и С₆ слева с декортикацией (05.07.2018 г.) по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза».

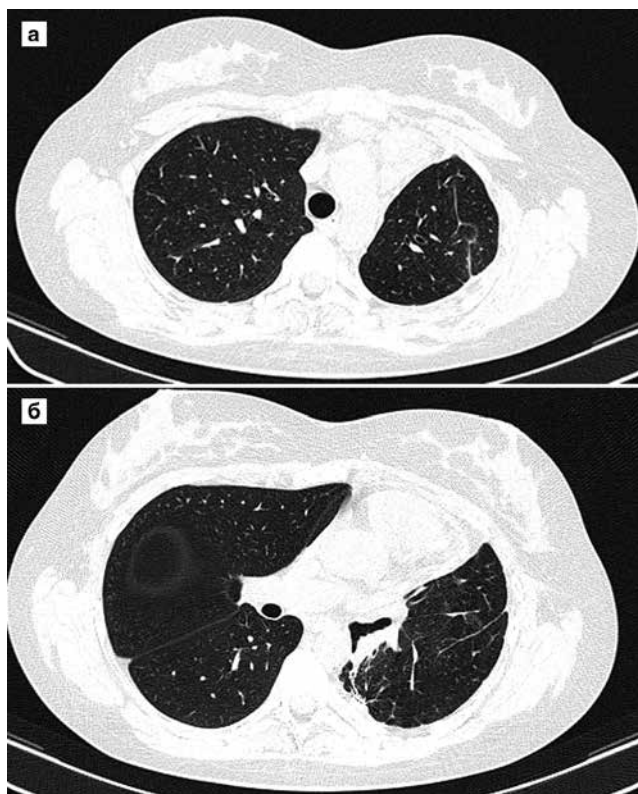


Рис. 4а, 4б. КТ ОГК пациентки Ф., 17 лет, через 6 мес. после операции: очаговых и инфильтративных изменений в легких нет

Fig. 4a, 4b. Chest CT of female patient F., 17 years old, In 6 months after surgery: there are no focal and infiltrative changes in the lungs

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность и безопасность применения двух курсов бедаквилина у подростка с деструктивным туберкулезом легких с ШЛУ МБТ. Показана тактика ведения пациента при развитии некупируемой гепатотоксической реакции на противотуберкулезные препараты. Подбор поддерживающей дозы преднизолона позволил завершить основной курс химиотерапии. В результате комплексного подхода к лечению с применением хирургического вмешательства достигнут положительный результат.

Опыт применения новых препаратов и, в частности, бедаквилина в режимах химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков крайне ограничен. По нашему мнению, лечение пациентов этой категории должно проводиться только в федеральных центрах, где работают высококвалифицированные специалисты по детскому туберкулезу. Назначение препарата, в том числе двух курсов, в этой возрастной группе требует тщательного обоснования и мониторинга побочных реакций. Включение бедаквилина в режимы химиотерапии для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков позволяет достичь положительного эффекта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Туберкулез органов дыхания у детей». РОФ. – 2016. – 45 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_3.pdf
2. Нормативные параметры ЭКГ у детей: Метод, рекомендации. ФГБУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА». – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2018. – 17 с.
3. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации за 2017 г. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. <http://mednet.ru/images/stories/tb2017.pdf>
4. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis Practice-based Recommendations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – Vol. 195, Iss 10. – P. 1300-1310, May 15, 2017/DOI: 10.1164/rccm.201606-1227CI.
5. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis 2018 update Pre-final text. www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf
1. *Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez organov dykhaniya u detey.* [Clinical recommendations. Respiratory tuberculosis in children]. RSP 2016, 45 p. Available: http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_3.pdf
2. *Normativnye parametry EKG u detey: Metod. rekomendatsii.* [Specific parameters of ECG in children. Guidelines]. Professional Development Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, MEDPRAKTIKA-M Publ., 2018, 17 p.
3. *Osnovnye pokazateli po tuberkulezu po Rossiyskoy Federatsii za 2017.* [Main tuberculosis rates in the Russian Federation in 2017]. FGBU TSNIIOIZ Minzdrava Rossii Publ., Available:<http://mednet.ru/images/stories/tb2017.pdf>
4. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis Practice-based Recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 195, iss. 10, pp. 1300-1310, May 15, 2017/DOI: 10.1164/rccm.201606-1227CI.
5. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis 2018 update Pre-final text. www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
 Тел.: 8 (499) 785-90-05.

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia
 2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
 Phone: +7 (499) 785-90-05.

Панова Людмила Владимировна

доктор медицинских наук,
 ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
 E-mail: detstvocniit@mail.ru

Ludmila V. Panova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children
 and Adolescents Department.
 Email: detstvocniit@mail.ru

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
 руководитель детско-подросткового отдела.
 E-mail: detstvocniit@mail.ru

Elena S. Ovsyankina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
 Head of Children and Adolescents Department.
 Email: detstvocniit@mail.ru

Хитева Антонина Юрьевна

младший научный сотрудник детско-подросткового
 отдела.
 E-mail: detstvocniit@mail.ru

Antonina Yu. Khideva

Junior Researcher of Children
 and Adolescents Department.
 Email: detstvocniit@mail.ru

Крушинская Екатерина Александровна

врач-ординатор детско-подросткового отдела.
 E-mail: detstvocniit@mail.ru

Ekaterina A. Volkova

Resident of Children and Adolescents Department.
 Email: detstvocniit@mail.ru

Поступила 13.12.2018

Submitted as of 13.12.2018