© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019
УДК 616.24-002.5-08
HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51

НАРАСТАНИЕ СПЕКТРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ НА ФОНЕ НЕАДЕКВАТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

И. А. БУРМИСТРОВА, Э. В. ВАНИЕВ, А. Г. САМОЙЛОВА, О. В. ЛОВАЧЕВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

Представлено клиническое наблюдение пациентки с туберкулезом органов дыхания, у которой произошло нарастание спектра лекарственной устойчивости возбудителя на фоне неадекватной химиотерапии туберкулеза. Показана необходимость использования быстрых методов определения лекарственной устойчивости возбудителя, позволяющих своевременно подобрать адекватную схему терапии и тем самым минимизировать возможность расширения спектра лекарственной устойчивости возбудителя.

Ключевые слова: химиотерапия туберкулеза, лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза

Для цитирования: Бурмистрова И. А., Ваниев Э. В., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Васильева И. А. Нарастание спектра лекарственной устойчивости возбудителя на фоне неадекватной химиотерапии туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 46-51. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51

AMPLIFICATION OF DRUG RESISTANCE AGAINST THE BACKGROUND OF INADEQUATE CHEMOTHERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

I. A. BURMISTROVA, E. V. VANIEV, A. G. SAMOYLOVA, O. V. LOVACHEVA, I. A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

The article presents a clinical case of a patient with respiratory tuberculosis, who experienced the amplification of drug resistance against the background of inadequate chemotherapy for tuberculosis. It demonstrates the need for express drug susceptibility tests which allows timely prescription of the adequate regimen and thereby minimizing the chances of drug resistance amplification.

Key words: tuberculosis, chemotherapy, drug resistance

For citations: Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Amplification of drug resistance against the background of inadequate chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 8, P. 46-51. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51

В рамках выполнения Целей устойчивого развития ООН Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установила задачу ликвидировать туберкулез к 2035 г. [3]. Одной из основных преград к достижению успеха является туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. При этом появление таких случаев может быть результатом расширения спектра лекарственной устойчивости возбудителя в процессе лечения туберкулеза. Этому способствует длительный период ожидания результатов (ПОР) – время между началом проведения и готовностью результата лабораторного исследования по выявлению возбудителя туберкулеза и определения его лекарственной устойчивости. За это время лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) может нарастать вплоть до множественной и даже широкой [1].

Как показывают многочисленные исследования, устойчивость МБТ к рифампицину практически всегда сочетается с устойчивостью к изониазиду [2, 4], но наличие устойчивости МБТ к изониазиду такой зависимости не имеет. В связи с этим ВОЗ рекомендует очень внимательно относиться к лечению изониазид-резистентного туберкулеза [5]. Обоснование необходимости новых подходов исходит из довольно частой клинической практики, приводим одно из наших клинических наблюдений.

Пациентка К., 1977 г. р. (41 год), с ВИЧ-негативным статусом в феврале 2017 г. обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на плохое самочувствие, быструю утомляемость, слабость, сухой кашель, снижение массы тела, субфебрильную температуру тела в вечернее время. Была выполнена флюорография – заподозрен туберкулез легких, и пациентка направлена в противотуберкулезный диспансер. При дообследовании в мокроте методом люминесцентной микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) 1+. По результатам спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК) в верхней доле левого легкого выявлены участки инфильтрации с деструкцией легочной ткани неправильной формы до 0,3 см в диаметре (рис. 1). Пациентка госпитализирована в стационар с диагнозом «инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада, МБТ (+)». Начато лечение по I режиму химиотерапии (ХТ) (табл.): изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол в дозах, соответствую-

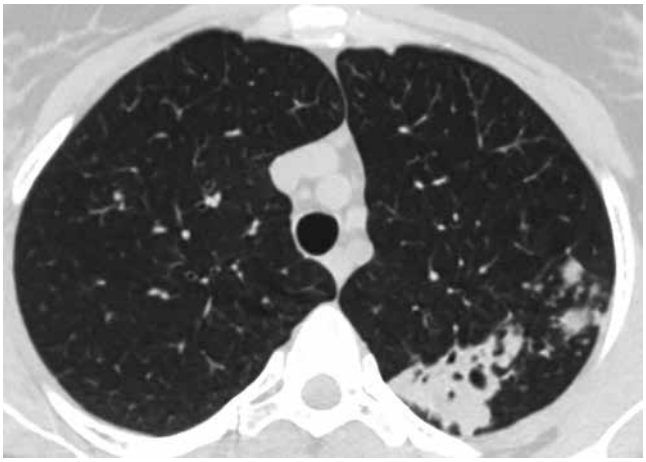

Рис. 1. *Компьютерная томограмма ОГК от 16.02.2017 г. пациентки К. Описание в тексте*

Fig. 1. *Chest computed tomography of female patient K. as of 16.02.2017 Described in the text*

щих массе тела пациентки. Переносимость ХТ была удовлетворительной. После интенсивной фазы ХТ в объеме 60 доз отмечена положительная динамика: клиническая – исчезновение жалоб и симптомов интоксикации; микробиологическая – негативация мокроты по методу микроскопии; рентгенологическая – частичное рассасывание инфильтрации. Принято решение о переводе на фазу продолжения ХТ двумя препаратами – изониазидом и рифампицином. В этой фазе было принято 60 доз, когда были готовы результаты лекарственной чувствительности МБТ (посев на плотные питательные среды методом абсолютных концентраций, ПОР = 120 дней), согласно которым имелась устойчивость МБТ к стрептомицину и изониазиду, к остальным препаратам (рифампицин, этамбутол, этионамид, канамицин, офлоксацин, аминосалициловая кислота, циклосерин) была сохранена чувствительность. Пациентку перерегистрировали на II режим ХТ, назначили схему: рифампицин – 0,45 г/сут, пиразинамид – 1,5 г/сут, протионамид – 0,5 г/сут, левофлоксацин – 0,75 г/сут, канамицин – 1,0 г/сут. На прием протионамида отмечены нежелательные реакции в виде тошноты, горечи во рту, снижения аппетита, поэтому препарат заменен этамбутолом в дозе 1,2 г/сут. Во время лечения ежемесячно проводили микроскопию мокроты и посев на плотные питательные среды, 1 раз в 3 мес. выполняли обзорную рентгенографию органов грудной клетки. Через 6 мес. лечения по II режиму ХТ пациентка отметила ухудшение самочувствия в виде появления кашля с мокротой слизисто-гнойного характера, потливости в ночное время. Рентгенологически выявлены нарастание инфильтрации и увеличение полости

***Таблица*. Этапы формирования широкой лекарственной устойчивости МБТ на фоне неадекватного лечения туберкулеза**

***Table*. Stages of extensive drug resistance development due to inadequate treatment of tuberculosis**

Этапы лечения	Режим ХТ, фаза, препараты схемы	ЛУ	Срок ХТ дни	Препараты, включенные в схему ХТ			Рентгенологическая динамика
				ЛУ уже известна	ЛУ есть, но из-за ПОР не учитывалась	ЛУ нет	
02-2017 по 04-2017	I РХТ- ИФ: HRZE	нет данных	60 (2 мес.)		H	RZE	положительная
04-2017 по 06-2017	I РХТ- ФП: HR	нет данных	60 (2 мес.)		H	R	нет данных
В июне 2017 г. получены данные ЛУ МБТ к S H (на плотных питательных средах)							
06-2017 по 12-2017	II РХТ-ИФ R 0,45 Z 1,5 Km 1,0 Pto 0,5 Lfx 0,75; Pto 0,5 → E 1,2	S H	180 (6 мес.)		R E Z Pto	Km Lfx занижена дозировка	отрицательная
В декабре 2017 г. получены данные ЛУ МБТ к S H R E Z Eto Km Cm Ofx							
12-2017 по 07-2018	IV РХТ: Lfx1,0г Cm1,0г Cs0,5г Pas8,0г Bq по схеме	SHREZ EtoKm CmOfx	210 (7 мес.)	Cm	Lfx	Pas Bq – занижена дозировка; Cs	отрицательная
07-2018 по 12-2019	V РХТ: Lzd 0,6г Bq по схеме Mfx 0,4 г Cs 0,75г Pas 8,0г Mrp 2,0г Amx 2,0	SHREZ EtoKm CmOfx	540 (18 мес.)			Lzd Mfx Bq Cs Pas Mrp Amx 2,0	положительная

Примечание: ИФ – интенсивная фаза, ФП – фаза продолжения, Pto 0,5 → E 1,2 – протионамид заменен этамбутолом, ПОР – период ожидания результата лабораторного анализа, ЛУ – лекарственная устойчивость МБТ, стрептомицин (S), изониазид (H), рифампицин (R), этамбутол (E), пиразинамид (Z), этионамид (Eto), канамицин (Km), капреомицин (Cm), офлоксацин (Ofx), циклосерин (Cs), левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx), линезолид (Lzd), бедаквилин (Bq), меропенем (Mrp), амоксициллин + клавулановая кислота (Amx), аминосалициловая кислота (Pas)

распада в верхней доле левого легкого (рис. 2). Курс лечения по II режиму ХТ признан неэффективным. Пациентка перерегистрирована на IV эмпирический режим ХТ. В декабре 2017 г. (через 10 мес. от начала лечения) получены данные по мокроте (собранной на 6-м мес. лечения в момент ухудшения самочувствия) – выявлены МБТ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), включавшей стрептомицин, изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, этионамид, канамицин, капреомицин, офлоксацин. Назначено лечение по IV индивидуальному режиму ХТ (табл.): левофлоксацин – 1,0 г/сут, капреомицин – 1,0 г/сут, циклосерин – 0,5 г/сут, аминосалициловая кислота – 8,0 г/сут, бедаквилин по схеме. В схему включен капреомицин, хотя было уже известно о наличии устойчивости МБТ к нему. В июне 2018 г. (17 мес. от начала лечения и 7 мес. после назначения IV индивидуального режима) отмечена отрицательная динамика в виде появления новых участков деструкции в левом легком и увеличения количества очагов в левом и правом легких (рис. 3).

Пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, госпитализирована в терапевтическое отделение, где находилась с 25.07.2018 г. по 19.11.2018 г. При поступлении общее состояние удовлетворительное, жалобы на одышку при уме-

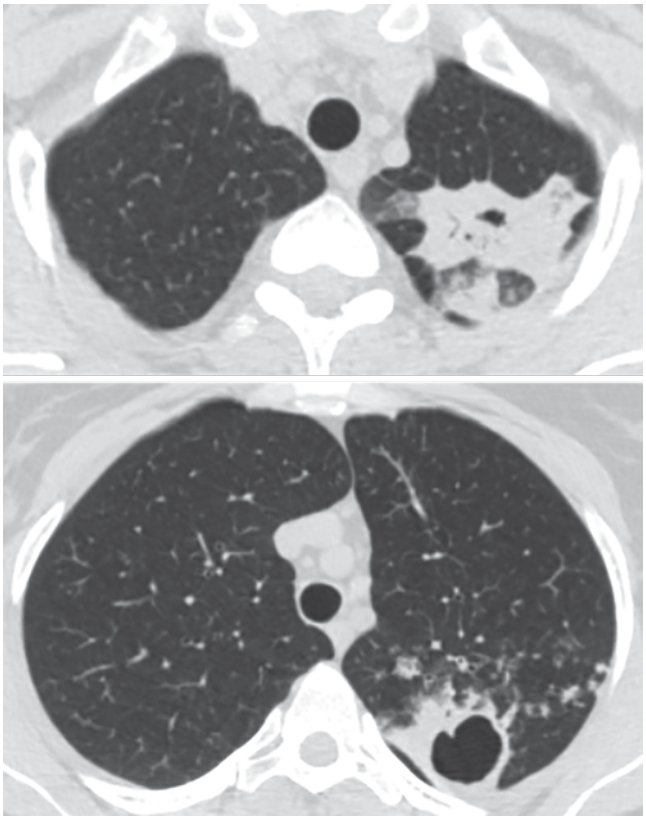

Рис. 2. *Компьютерная томограмма ОГК от 23.11.2017 г. пациентки К. Описание в тексте*

Fig. 2. *Chest computed tomography of female patient K. as of 23.11.2017 Described in the text*

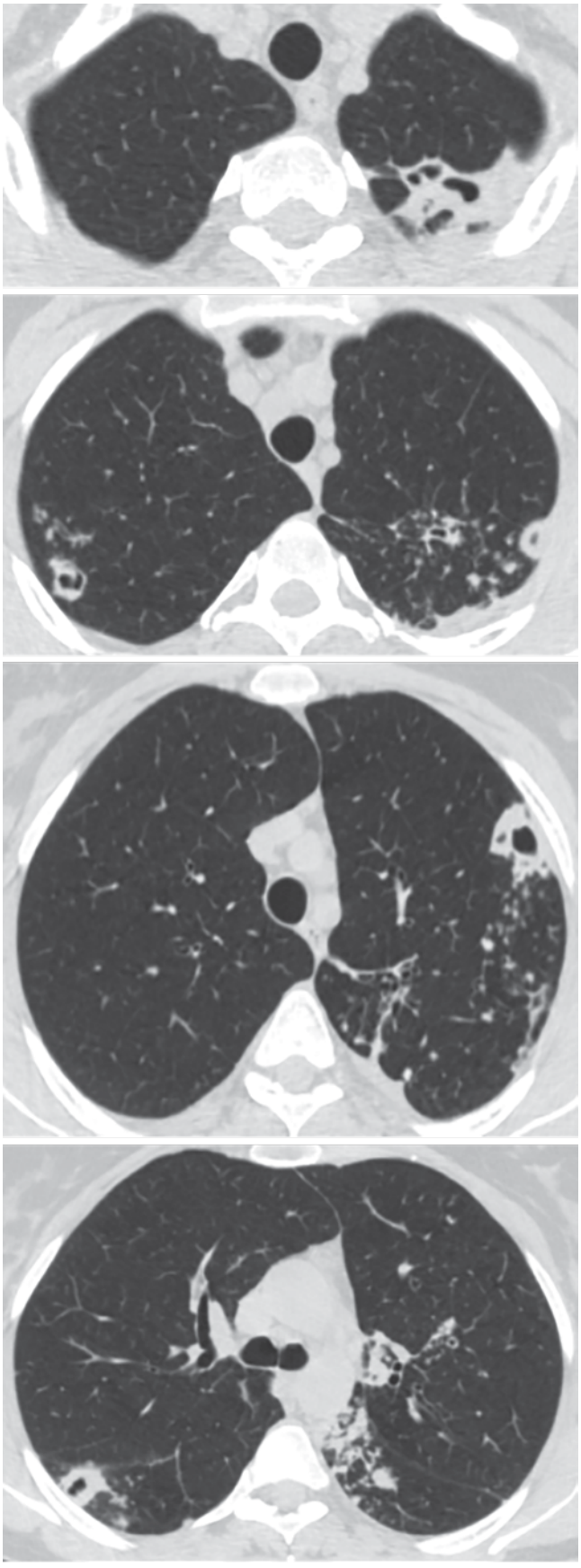

Рис. 3. *Компьютерная томограмма ОГК от 26.06.2018 г. пациентки К. Описание в тексте*

Fig. 3. *Chest computed tomography of female patient K. as of 26.06.2018 Described in the text*

ренной физической нагрузке, сухой приступообразный кашель в течение дня. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовой окраски, умеренной влажности, тургор кожи сохранен. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Менингеальные симптомы отрицательные. Аускультативно: дыхание везикулярное, с жестким оттенком, разнокалиберные влажные хрипы в проекции верхних долей легких. ЧДД – 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 86 в мин. Пульс умеренного наполнения, удовлетворительного напряжения. АД – 120/80 мм рт. ст. Живот поддается глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Симптомы напряжения брюшины отрицательные. Край печени не выступает из-под реберной дуги, мягкий, эластический, гладкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный. Рост 180 см, масса тела 71 кг, индекс массы тела 21,9. В стационаре проведено комплексное обследование. В клиническом анализе крови: эритроциты – $5{,}19 \times 10^{12}$/л, лейкоциты – $7{,}1 \times 10^{9}$/л, СОЭ – 30 мм/ч.

При люминесцентной микроскопии мокроты КУМ не обнаружены, методом полимеразной цепной реакции ДНК МБТ не обнаружены.

По данным СКТ ОГК от 26.06.2018 г.: в обоих легких определяются множественные сливные очаги и фокусы с участками деструкций разного калибра. При проведении бронхоскопии патологии трахеобронхиального дерева не выявлено.

По данным комплексного обследования поставлен диагноз «диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+). ШЛУ МБТ (S H R E Z Eto Km Cm Ofx)».

Согласно последним данным о лекарственной устойчивости МБТ от декабря 2017 г. развернуто лечение по V режиму химиотерапии: линезолид – 0,6 г/сут, бедаквилин по схеме, моксифлоксацин – 0,4 г/сут, циклосерин – 0,75 г/сут, аминосалициловая кислота – 8,0 г/сут, меропенем – 2,0 г/сут, амоксициллин + клавулановая кислота – 875 + 125 г по 2 раза в сутки. На СКТ ОГК через 2 мес. ХТ по V режиму (20-й мес. от начала лечения) отмечена положительная динамика: уменьшение размеров полостей распада и частичное рассасывание инфильтрации в обоих легких, в верхней доле левого легкого сохранялись сформированные каверны с тонкими стенками, наибольшая из которых была 2 см в диаметре. Учитывая наличие ШЛУ МБТ, распространенный двусторонний диссеминированный процесс, сохранение каверн, для усиления процессов заживления 10.09.2018 г. проведена клапанная бронхоблокация. При фибробронхоскопии установлен эндобронхиальный клапан (ЭК) № 10 (фирма «Медланг» РФ) в устье верхнезонального бронха левого легкого. Эндоскопическую манипуляцию перенесла удовлетворительно, последующие три дня дополнительно получала противокашлевые препараты для профилактики смещения ЭК. Химиотерапия проводилась в прежнем объеме, пациентка была выписана на амбулаторное лечение в противотуберкулезный диспансер по месту жительства. На СКТ ОГК от 11.03.2019 г. (через 8 мес. лечения по V режиму ХТ, из них в сочетании с ЭК – 6 мес.) зафиксированы в верхней доле левого легкого формирование фиброателектаза сегментов $C_{1,2,3}$ и закрытие всех полостей распада в них (рис. 4). Пациентка повторно краткосрочно госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, где 18.04.2019 г. при фибробронхоскопии проведено удаление ЭК из устья верхнезонального бронха левого легкого. Разрастания грануляций, часто сопровождающих клапанную бронхоблокацию, у данной пациентки не отмечено. Осмотрено после удаления ЭК устье верхнезонального бронха – хрящевой каркас не деформирован, просвет бронха сохранен полностью, на слизистой имеются повреждения – следы контакта с головной частью ЭК, которые при контрольной фибробронхоскопии через 5 дней уже не определялись. После удаления ЭК рентгенологическая динамика отсутствовала.

Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана в противотуберкулезный диспансер по месту

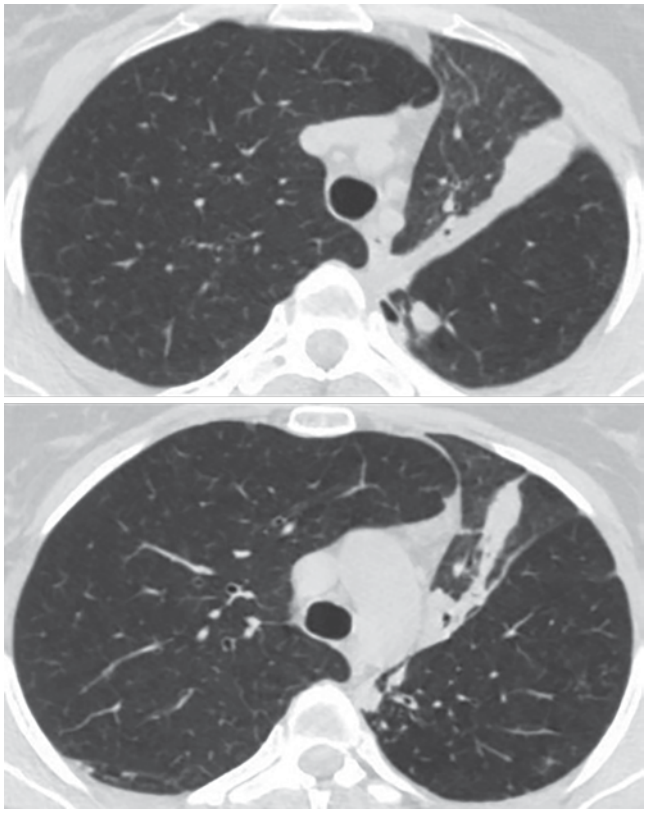

Рис. 4. *Компьютерная томограмма ОГК от 11.03.2019 г. пациентки К. Описание в тексте*

Fig. 4. *Chest computed tomography of female patient K. as of 11.03.2019 Described in the text*

жительства для продолжения лечения с диагнозом «диссеминированный туберкулез легких в фазе рассасывания и рубцевания. МБТ (-). ШЛУ МБТ

(S H R E Z Eto Km Cm Ofx)». После выписки рекомендовано продолжить лечение до декабря 2019 г. по той же схеме.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует этапы и причины формирования широкой лекарственной устойчивости МБТ на фоне лечения туберкулеза (табл.). Изначально было назначено лечение по I режиму ХТ 4 препаратами (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) ввиду отсутствия данных о лекарственной чувствительности МБТ. Учитывая позже полученные данные (ПОР = 120 дней) о лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду, пациентка получала в интенсивной фазе лишь 3 эффективных препарата (рифампицин, пиразинамид, этамбутол). А при переводе на фазу продолжения – лишь один препарат рифампицин. При перерегистрации пациентки на II режим ХТ в схему был включен и рифампицин, о наличии устойчивости к которому еще не имелось сведений, при этом врач не учел, что был 2-месячный период, когда проводилась фактически монотерапия рифампицином, а значит, вероятность формирования устойчивости МБТ к нему велика. Также включенные в схему протионамид и левофлоксацин были назначены в заниженных дозах. В адекватных дозах назначены только пиразинамид и канамицин, что явно недостаточно для воздействия на популяцию МБТ. В результате клиническое прогрессирование процесса и расширение спектра устойчивости возбудителя до ШЛУ с включением стрептомицина, изониазида, рифампицина, этамбутола, пиразинамида, этионамида, канамицина, капреомицина, офлоксацина. Далее при составлении схемы IV индивидуального режима также допущены ошибки: включены левофлоксацин, который уже входил ранее в неэффективную схему ХТ, капреомицин, к которому получены данные о наличии устойчивости МБТ, циклосерин – в низкой дозе, не соответствующей массе тела пациентки, результат – прогрессирование туберкулеза.

В общей сложности лечение пациентки составит 35 мес. с включением в схему лечения препаратов второго и третьего рядов. При ускоренном выявлении данных о лекарственной устойчивости МБТ с коротким ПОР (молекулярно-генетические методы с возможностью определения лекарственной устойчивости МБТ к ключевым противотуберкулезным препаратам и культуральные методы на жидких средах с установленными критическими концентрациями этих препаратов) и аккуратном выполнении врачом Федеральных рекомендаций при формировании схемы ХТ минимальный срок лечения туберкулеза у этой пациентки мог составить 9 мес., при этом были бы использованы менее токсичные и дорогостоящие препараты. Использование быстрых лабораторных методов необходимо как перед началом лечения, так и при подозрении на неэффективность проводимой ХТ. Рентгенологические методы должны быть использованы для оценки динамики туберкулезного процесса как одного из основных критериев успешности ХТ. Назначение неадекватных доз препаратов, а также добавление одного-двух эффективных препаратов к ранее неэффективной схеме ХТ приводит к неблагоприятному завершению этапа лечения, что и отражено в представленном случае.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Самойлова А. Г. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования: Дис. … д-ра мед. наук. – М., 2017.
2. Meyssonnier V., Bui T. V., Veziris N., Jarlier V., Robert J. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005-2010 retrospective cohort analysis // BMC Infect Dis. – 2014. – № 14 (18). – P. 1-7. doi: 10.1186/1471-2334-14-18.
3. The end TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015- Geneva: World Health Organization, – 2014.
4. World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosist. – Geneva: World Health Organization, 2016.
5. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – Geneva: World Health Organization, 2018.

REFERENCES

1. Samoylova A.G. *Effektivnost kompleksnogo lecheniya bolnykh tuberkulezom legkikh s shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozbuditelya i prichiny ee formirovaniya. Diss. dokt. med. nauk.* [Efficacy of comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with extensive drug resistance and causes of its development. Doct. Diss.]. Moscow, 2017.
2. Meyssonnier V., Bui T.V., Veziris N., Jarlier V., Robert J. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005-2010 retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis.*, 2014, no. 14 (18), pp. 1-7. doi: 10.1186/1471-2334-14-18.
3. The end TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015- Geneva: World Health Organization, 2014,
4. World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2016.
5. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – Geneva: World Health Organization, 2018.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Бурмистрова Ирина Александровна
врач-фтизиатр.

Ваниев Эдуард Владимирович
кандидат медицинских наук, заведующий амбулаторно-консультационным отделением.

Самойлова Анастасия Геннадьевна
доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной работе.

Ловачева Ольга Викторовна
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.

Васильева Ирина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, директор.

Поступила 29.04.2019

FOR CORRESPONDENCE:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473

Irina A. Burmistrova
Phthisiologist.

Eduard V. Vaniev
Candidate of Medical Sciences,
Head of Out-Patient Consulting Department.

Anastasiya G. Samoylova
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head Researcher.

Irina A. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Submitted as of 29.04.2019