



Случай лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью при использовании эндобронхиального клапана. Анализ ошибок при выборе режима химиотерапии

И. А. БУРМИСТРОВА, Е. В. ЕЖОВА, Х. Б. ДАДАШЕВА, Э. В. ВАНИЕВ, О. В. ЛОВАЧЕВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

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

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение пациентки с туберкулезом органов дыхания из множественного семейного контакта с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, у которой в связи с несвоевременно начатым адекватным лечением произошло прогрессирование туберкулезного процесса. В связи с чем общий срок химиотерапии до излечения занял 5 лет, а для закрытия длительно (3 года) существующей деструкции была использована установка эндобронхиального клапана.

Ключевые слова: химиотерапия туберкулеза, туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, семейный контакт с туберкулезом, эндобронхиальный клапан, клапанная бронхоблокация, формирование/разрешение ателектаза

Для цитирования: Бурмистрова И. А., Ежова Е. В., Дадашева Х. Б., Ваниев Э. В., Ловачева О. В., Васильева И. А. Случай лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью при использовании эндобронхиального клапана. Анализ ошибок при выборе режима химиотерапии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 66-71. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-66-71>

A Clinical Case of Extensive Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis Using an Endobronchial Valve. Analysis of Errors in the Choice of Chemotherapy Regimen

I. A. BURMISTROVA, E. V. EZHOVA, KH. B. DADASHEVA, E. V. VANIEV, O. V. LOVACHEVA, I. A. VASILYEVA

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

ABSTRACT

The article describes a clinical case of a female patient with respiratory tuberculosis exposed to several cases of extensive drug resistance in their family. Tuberculosis progressed in this patient due to the late initiation of adequate treatment. Therefore, the total duration of chemotherapy made 5 years till cure was achieved and an endobronchial valve was used to heal persisting (for 3 years) lung destruction.

Key words: tuberculosis chemotherapy, extensive drug resistant tuberculosis, family exposure to tuberculosis, endobronchial valve, valve bronchial block, atelectasis formation/resolution

For citations: Burmistrova I.A., Ezhova E.V., Dadasheva Kh.B., Vaniev E.V., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. A clinical case of extensive drug resistant pulmonary tuberculosis using an endobronchial valve. Analysis of errors in the choice of chemotherapy regimen. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 11, P. 66-71. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-66-71>

Для корреспонденции:

Бурмистрова Ирина Александровна
E-mail: dr.burmistrova@mail.ru

Correspondence:

Irina A. Burmistrova
Email: dr.burmistrova@mail.ru

Одной из основных преград к достижению успеха по ликвидации туберкулеза является туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). В Российской Федерации заболеваемость МЛУ-ТБ в 2019 г. составила 5,4 на 100 тыс. населения, это 15,8% от всех больных туберкулезом, взятых на учет в 2019 г. [3]. Возрастает среди заболевших туберкулезом число лиц из семейного контакта с МЛУ-ТБ. Так, по данным G. V. Migliori, один бактериовыделитель за два года инфицирует не менее 20 человек, двое из которых заболеют туберкулезом, а один из них будет бактериовыделителем [6]. Наиболее высокий риск заболевания наблюдается в «очагах смерти» от туберкулеза, а также при длительном контакте – в течение 5 лет и более [1]. Согласно выводам ряда исследователей [2, 5, 7], в большинстве случаев у лиц, заболевших туберкулезом, и у источника туберкулезной инфекции из контакта профиль лекарственной устойчивости возбудителя одинаковый. Использование этих данных позволяет своевременного назначать адек-

ватную схему химиотерапии (ХТ) у пациентов без бактериовыделения, что ускоряет процесс лечения. Также в последние годы для ускорения процессов репарации у больных деструктивным туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) используется установка эндобронхиальных клапанов [4].

Приводим клиническое наблюдение успешного лечения пациентки после нескольких неудачных курсов ХТ из-за невнимания врачей к данным анамнеза.

Пациентка Б. 1991 г. р. (28 лет) с ВИЧ-негативным статусом в феврале 2019 г. поступила в отделение ФГБУ «НМИЦ ФПИ» с диагнозом: фиброзно-кавернозный туберкулез левого легкого в фазе рассасывания, МБТ(-), ШЛУ МБТ (S H R E Z Am Km Cm Eto Ofx PAS).

Из анамнеза известно, что больная из множественного семейного контакта: дед, отец, мать болели ШЛУ-ТБ. Отец умер от туберкулеза легких в 2016 г. Пациентка ежегодно проходила рентгеноло-

гическое обследование. В 2013 г. (в возрасте 22 лет) были срочные роды. При плановом обследовании в декабре 2014 г. выявлены изменения в легких, расцененные как инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ(-). Госпитализирована в противотуберкулезный стационар по месту жительства, где проводилось лечение по I режиму ХТ в течение 6 мес. На фоне лечения отмечалась отрицательная клинико-рентгенологическая динамика в виде нарастания симптомов интоксикации, появления очагов в обоих легких и инфильтратов с полостями деструкций в легочной ткани левого легкого. В июле 2015 г. впервые получен рост МБТ и определена ШЛУ (S H R E Z Am Km Cm Eto Ofx PAS). Больная перерегистрирована на IV режим ХТ. Лечение проводилось по схеме: левофлоксацин 0,5 г/сут, капреомидин 0,5 г/сут, пиперазидин 1,0 г/сут, протионамид 0,5 г/сут, циклосерин 0,5 г/сут в течение 12 мес. С мая 2016 г. пациентка стала отмечать постепенное ухудшение самочувствия в виде потливости в ночное время, нарастания слабости, снижения аппетита. Появился кашель с мокротой слизисто-гнойного характера. Рентгенологически выявлены нарастающие инфильтрации и увеличение полостей распада в левом легком.

Из-за прогрессирования туберкулеза на фоне ХТ пациентка направлена в августе 2016 г. для лечения в УКБ фтизиопульмонологии Университета им. И. М. Сеченова. При поступлении общее состояние удовлетворительное, жалобы на кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, повышение температуры тела до 38°C, одышку при незначительной физической нагрузке, слабость, снижение аппетита. 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, разнокалиберные влажные хрипы в проекции верхней доли левого легкого. Частота дыхательных движений – 20 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 86 в 1 мин. Артериальное давление – 100/60 мм рт. ст. Живот поддается глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Край печени не выступает из-под реберной дуги, мягкий, эластический, гладкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный. Рост – 169 см, масса тела – 47 кг, индекс массы тела – 16,46.

В клиническом анализе крови: эритроциты – $5,19 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $13,5 \times 10^9/л$, СОЭ – 47 мм/ч. При люминесцентной микроскопии мокроты кислотоустойчивые микобактерии обнаружены 3+, с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена ДНК МБТ в мокроте, определена устойчивость к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. При исследовании функции

внешнего дыхания: значительное снижение вентиляционной способности легких по смешанному типу, жизненная емкость легких – 38%, объем форсированного выдоха за первую секунду – 42%. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 26.08.2016 г.: по всему левому легкому определяются множественные сливные очаги и фокусы с участками деструкций разного калибра, крупная полость в верхней доле левого легкого имеет сложную конфигурацию и ее стенка спаена с плеврой (рис. 1). При проведении бронхоскопии выявлен инфильтративный туберкулез верхнедолевого бронха левого легкого.

По данным комплексного обследования поставлен диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+), ШЛУ МБТ (S H R E Z Am Km Cm Eto Ofx PAS); инфильтративный туберкулез верхнедолевого бронха левого легкого. Развернуто лечение

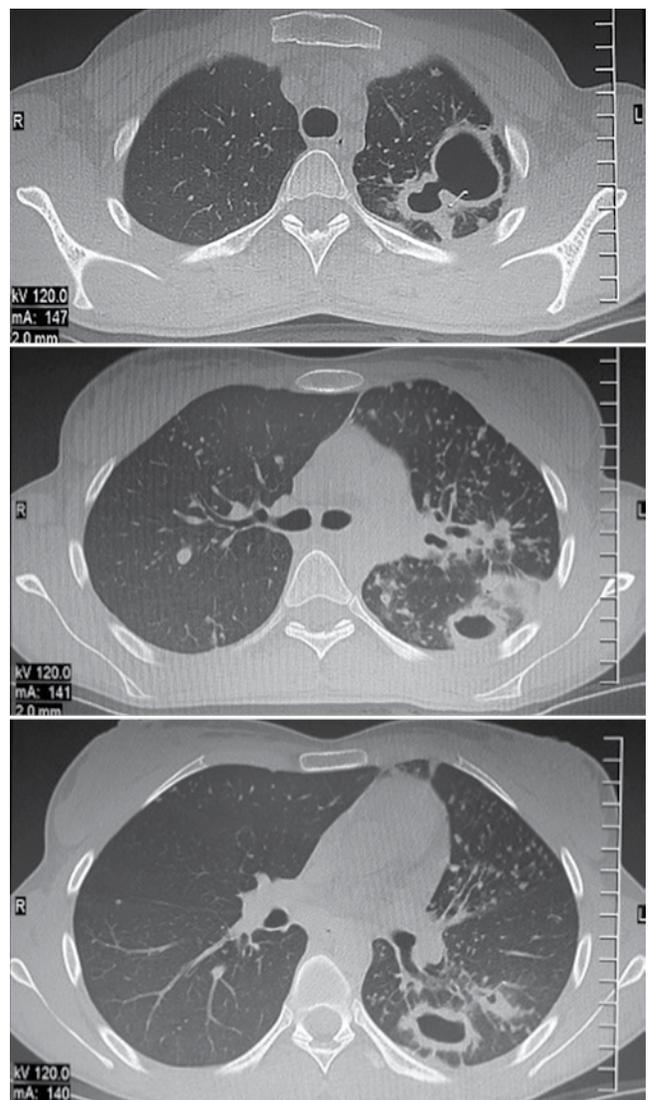


Рис. 1. Компьютерная томограмма ОГК от 26.08.2016 г. пациентки Б. Описание в тексте

Fig. 1. Chest computed tomography of Patient B. as of 26.08.2016, described in the text

по V режиму ХТ: линезолид 0,6 г/сут, моксифлоксацин 0,4 г/сут, циклосерин 0,5 г/сут, капреомицин 0,5 г/сут, пиразинамид 1,0 г/сут. Лечение осложнялось развитием побочных реакций на прием препаратов. На внутримышечное введение капреомицина через 1 мес. развилась аллергическая реакция в виде появления сыпи на коже лица, туловища, верхних конечностей, в общем анализе крови отмечалась эозинофилия до 25%. Побочная реакция купировалась проведением дезинтоксикационной терапии и назначением антигистаминных препаратов. Через 2 мес. ХТ по V режиму развилось лекарственное поражение печени: тошнота, горечь во рту, снижение аппетита. Биохимический анализ крови: повышение уровня АЛТ до 186 Е/л (в 3,4 раза выше верхней границы нормы), АСТ до 112 Е/л (в 3,3 раза выше верхней границы нормы). Проводилась дезинтоксикационная терапия, были назначены эссенциальные фосфолипиды, которые в дальнейшем пациентка получала в течение всего курса ХТ. На КТ ОГК через 10 мес. ХТ по V режиму отмечена положительная динамика: уменьшение размеров полостей распада и частичное рассасывание инфильтрации в обеих долях левого легкого, рассасывание очагов в обоих легких (рис. 2). При контрольной бронхоскопии в июне 2017 г. отмечено излечение туберкулеза верхнедолевого бронха левого легкого. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана по месту жительства, там в противотуберкулезном диспансере продолжала лечение по V режиму в фазе продолжения тремя препаратами: линезолид 0,6 г/сут, моксифлоксацин 0,4 г/сут, циклосерин 0,5 г/сут.

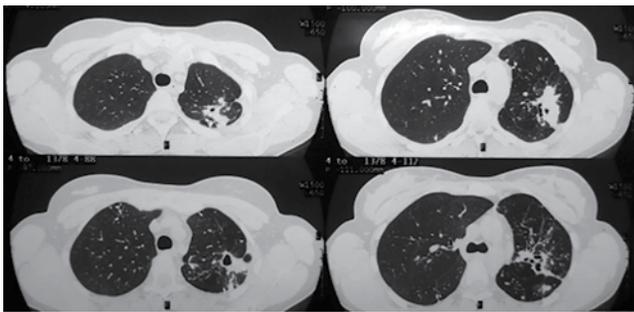


Рис. 2. Компьютерная томограмма ОГК от июня 2017 г. пациентки Б. Описание в тексте

Fig. 2. Chest computed tomography of Patient B. as of June, 2017, described in the text

В феврале 2019 г. при очередной КТ ОГК (рис. 3) в S_2 левого легкого сохранялась тонкостенная каверна. Замедленные процессы репарации и длительное сохранение каверны явились причиной направления пациентки в ФГБУ «НМИЦ ФПИ», где ей после дообследования, при котором в мокроте методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, было предложено оперативное лечение или установка эндобронхиального клапана (ЭК) в дренирующий каверну бронх.

Пациентка категорически отказалась от операции и наркоза, и 26.02.2019 г. года ей была проведена



Рис. 3. Компьютерная томограмма ОГК

от 08.02.2019 г. пациентки Б. Описание в тексте

Fig. 3. Chest computed tomography of Patient B. as of 08.02.2019, described in the text

клапанная бронхоблокация. При фибробронхоскопии под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина установлен ЭК № 10 в устье верхнезонального бронха левого легкого. Эндоскопическую манипуляцию перенесла удовлетворительно, последующие 3 дня дополнительно получала противокашлевые препараты для профилактики смещения ЭК. ХТ проводилась в прежнем объеме по фазе продолжения, пациентка была выписана на амбулаторное лечение в противотуберкулезный диспансер по месту жительства. При контрольной КТ ОГК через 2 мес. после установки ЭК зафиксировано формирование ателектаза сегментов $S_{1,2,3}$ левого легкого, полость не определялась. Самочувствие пациентки и лабораторные показатели были в норме. При дистанционной консультации было рекомендовано продолжать лечение и рассмотреть вопрос об удалении ЭК не ранее чем через 6 мес. после его установки. По семейным обстоятельствам пациентка смогла приехать в клинику ФГБУ «НМИЦ ФПИ» для обследования и удаления ЭК только в октябре 2019 г. На КТ ОГК от 24.10.2019 г. (через 39 мес. лечения по V режиму ХТ, из них в сочетании с установкой ЭК – 8 мес.) сохранялся ателектаз сегментов $S_{1,2,3}$ левого легкого, полости распада не определялись, очаговые изменения уплотнились (рис. 4). При фибробронхоскопии под местной анестезией 28.10.2019 г. проведено удаление ЭК из устья верхнезонального бронха левого легкого. Разрастание грануляций, часто сопровождающих клапанную бронхоблокацию, у данной пациентки было выражено незначительно. Эндобронхиальный клапан был захвачен гибкими щипцами, введенными в канал фибробронхоскопа (ФБС), и извлечен вместе с ФБС из дыхательных путей и ротовой полости. Затем ФБС повторно введен в трахеобронхиальное дерево для осмотра его после удаления ЭК. Просвет верхнедолевого бронха слева и его сегментарные бронхи были открыты, гиперемированы, отечны, на слизистой верхнезонального бронха имелись поверхностные повреждения – следы контакта с головной

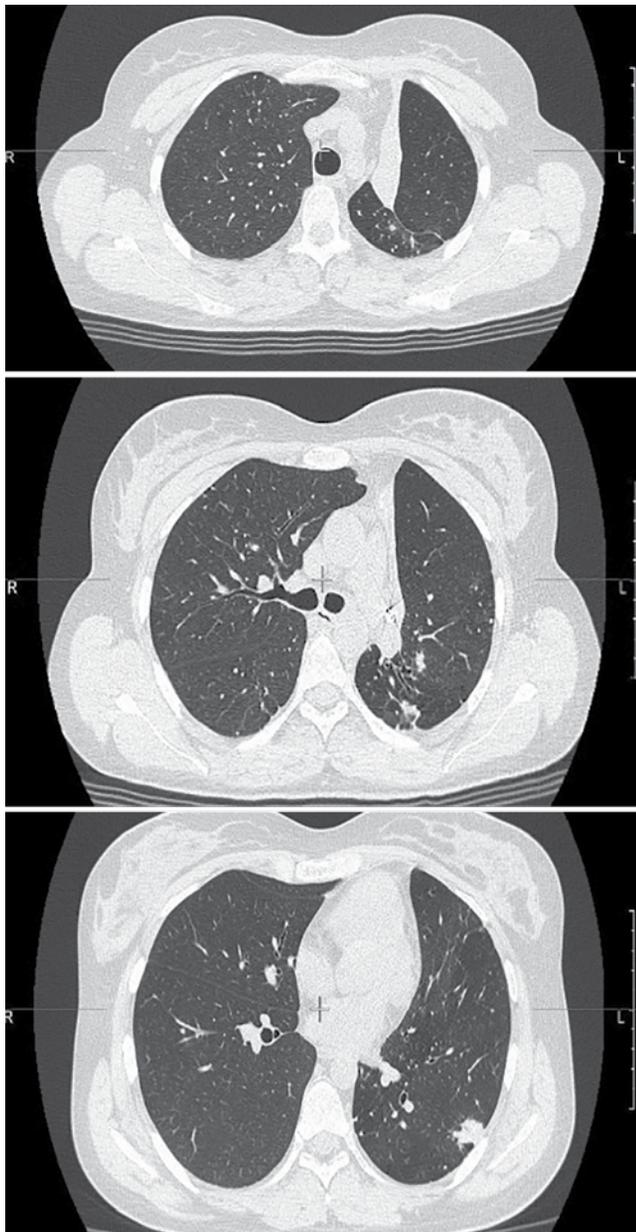


Рис. 4. Компьютерная томограмма ОГК от 24.10.2019 г. пациентки Б. Описание в тексте
Fig. 4. Chest computed tomography of Patient B. as of 24.10.2019, described in the text

частью ЭК во время длительного нахождения в бронхе и образовавшиеся при удалении ЭК.

Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана в противотуберкулезный диспансер по месту жительства для продолжения лечения с диагнозом: фиброзно-кавернозный туберкулез левого легкого в фазе рассасывания и рубцевания, МБТ(-), ШЛУ МБТ (S H R E Z Am Km Cm Eto Ofx PAS). Пациентка успешно завершила лечение туберкулеза в декабре 2019 г. после удаления ЭК при контрольной КТ ОГК 19.01.2020 г. зафиксировано расправление ателектаза в верхней доле левого легкого, воздушные сегменты $S_{1,2,3}$ хорошо просматриваются, в них фиброзные изменения на фоне очагов и зажившей каверны (рис. 5).

Комментарий. Ошибки ведения пациентки заключались в следующем: у пациентки без бактериовыделения изначально было назначено лечение по I режиму ХТ четырьмя препаратами ввиду отсутствия данных о лекарственной чувствительности МБТ, хотя было известно, что она из длительного семейного контакта с больными ШЛУ-ТБ (спектр лекарственной устойчивости МБТ у них был известен). В результате неэффек-

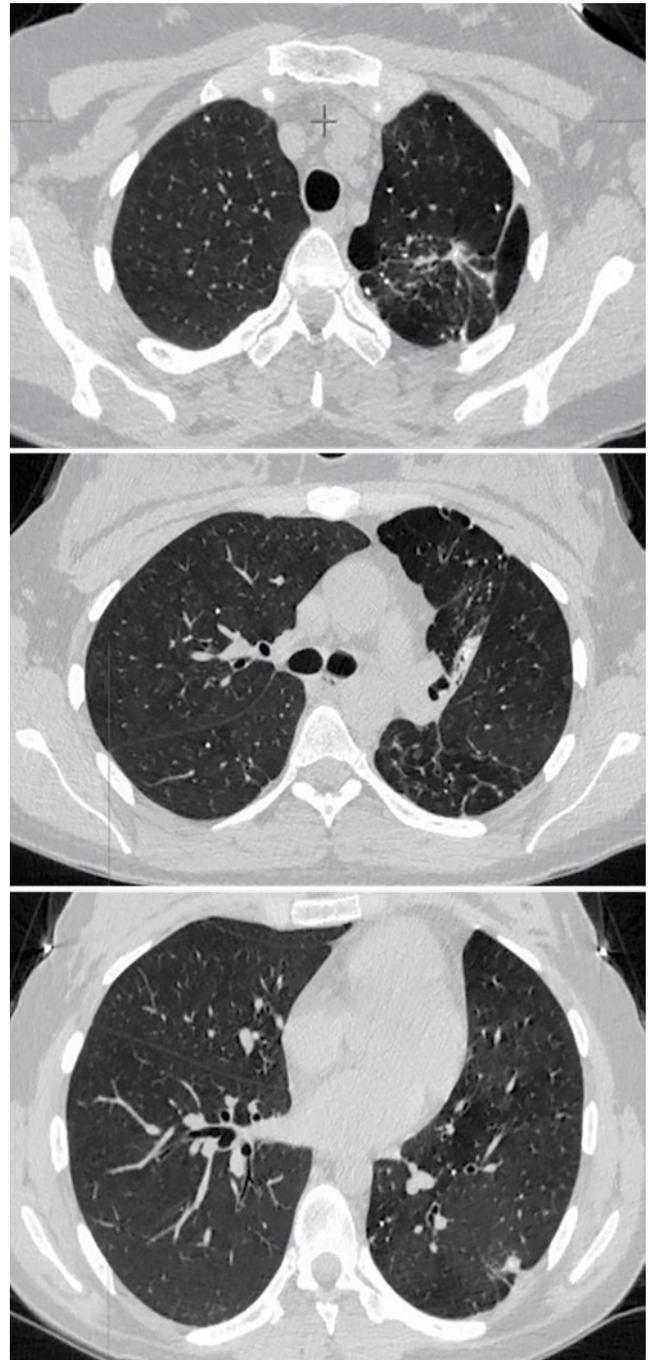


Рис. 5. Компьютерная томограмма ОГК от 19.01.2020 г. пациентки Б. Расправление ателектаза легкого после удаления ЭК. Описание в тексте
Fig. 5. Chest computer tomography of Patient B. as of 19.01.2020. Atelectasis resolution after removal of the endobronchial valve. Described in the text

тивного лечения продолжалось прогрессирование туберкулеза: появились очаги и инфильтраты с полостями деструкции в легких (рентгенологическое исследование), зафиксировано начало бактериовыделения (всеми методами, что дало возможность выявить собственный спектр лекарственной устойчивости возбудителя). Только через 6 мес. пациентка была перерегистрирована на IV режим ХТ. При этом были также допущены ошибки: в схему были включены левофлоксацин, капреомицин, пипразинамид, протионамид, хотя уже было известно о наличии устойчивости МБТ к данным препаратам. Лекарственная чувствительность была сохранена только к циклосерину, что явно недостаточно для воздействия на популяцию МБТ. В результате отмечено дальнейшее прогрессирование туберкулеза. Далее при составлении схемы V режима также допущены ошибки: включены капреомицин и пипразинамид, данные о лекарственной устойчивости возбудителя к ним уже имелись. Не был назначен бедаквилин, который рекомендован для включения в схему V режима. При переводе на фазу продолжения V режима было оставлено лишь 3 препарата.

Несмотря на положительный эффект при лечении по V режиму ХТ, надежды на закрытие в верхней доле левого легкого полости распада не было, так как она существовала более 3 лет, имелись спайки с плеврой и ее окружали фиброзные изменения в

легочной ткани. При этом при ПЦР-исследовании мокроты была обнаружена ДНК МБТ. Добиться заживления каверны удалось методом коллапсотерапии, путем установки ЭЖ в левый верхнезональный бронх. Три сегмента, содержащие и окружающие каверну в левом легком, были коллабированы до ателектаза, после 8 мес. удалось успешно расправить все участки легкого, удалив ЭЖ.

В общей сложности лечение пациентки составило 5 лет (60 мес.) с включением в схему лечения препаратов резервного ряда. При своевременном назначении лечения по данным лиц из контакта и аккуратном выполнении врачом Федеральных рекомендаций при формировании схемы ХТ минимальный срок лечения туберкулеза у этой пациентки мог составить 18-24 мес.

Заключение

Данным клиническим наблюдением продемонстрированы ошибки ведения пациентки с ШЛУ-ТБ, которые привели к прогрессированию туберкулезного процесса и значительному увеличению сроков лечения. Также показана возможность излечения распространенного деструктивного ШЛУ-ТБ легких даже при запоздалом назначении эффективной схемы ХТ и закрытия каверны с длительным существованием (3 года) путем применения установки ЭЖ в дренирующий зональный бронх.

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. Келасова Н. В. Туберкулез органов дыхания у подростков. Основные причины формирования распространенных процессов: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007.
2. Мадасова В. Г. Лекарственно-устойчивый туберкулез у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 25 с.
3. Основные показатели по туберкулезу (ТБ) по России в 2015-2019 гг. [Electronic resource]. URL: https://mednet.ru/images/materials/CMT/tb_rf_osnovnye_pokazateli_2019.pdf (accessed: 12.08.2020).
4. Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Ловачева О. В., Садовникова С. С., Виечелли Е. А., Хитева А. Ю. Персонализированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 55-63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63.
5. Стерликов С. А., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Глебов К. А., Васильева И. А. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 28-33. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33>.
6. Migliori G. B., Sotgiu G., Lange C., Centis R. Extensively drug-resistant tuberculosis: back to the future // *Eur. Respir. J.* – 2010. – № 36. – P. 475-477.
7. Samoiloa A., Ergeshov A., Kiseleva Y., Kazenny B., Burakova M., Vasilyeva I. Influence of contact with TB patients on drug resistance pattern of new TB patients // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16, № 12. – P. S318-PC-775-16.
1. Kelasova N.V. *Tuberkulez organov dykhaniya u podrostkov. Osnovnye prichiny formirovaniya rasprostranennykh protsessov. Diss. kand. med. nauk.* [Respiratory tuberculosis in adolescents. Main causes of disseminated diseases. Cand. Diss.]. Moscow, 2007.
2. Madasova V.G. *Lekarstvenno-ustoychivy tuberkulez u detey. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Drug resistant tuberculosis in children. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2010, 25 p.
3. Osnovnye pokazateli po tuberkulezu (TB) po Rossii v 2015-2019 gg. [Main tuberculosis rates in Russia in 2015-2019]. Available: https://mednet.ru/images/materials/CMT/tb_rf_osnovnye_pokazateli_2019.pdf (Accessed: 12.08.2020).
4. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Lovacheva O.V., Sadovnikova S.S., Viechelli E.A., Khiteva A.Yu. Personalized treatment of pulmonary MDR/XDR tuberculosis in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 55-63. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63.
5. Sterlikov S.A., Samoylova A.G., Testov V.V., Glebov K.A., Vasilyeva I.A. Assessment of effectiveness of the empiric treatment regimen in tuberculosis patients suspected with multiple drug resistance in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 28-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33>.
6. Migliori G.B., Sotgiu G., Lange C., Centis R. Extensively drug-resistant tuberculosis: back to the future. *Eur. Respir. J.*, 2010, no. 36, pp. 475-477.
7. Samoiloa A., Ergeshov A., Kiseleva Y., Kazenny B., Burakova M., Vasilyeva I. Influence of contact with TB patients on drug resistance pattern of new TB patients. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 12, pp. S318-PC-775-16.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Бурмистрова Ирина Александровна
врач-фтизиатр.
E-mail: dr.burmistrova@mail.ru

Ежова Елена Васильевна
врач-фтизиатр.

Дадашева Хава Бексултановна
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением терапии № 3.

Ваниев Эдуард Владимирович
кандидат медицинских наук,
заведующий отделением терапии № 2.

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

Васильева Ирина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, директор.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Irina A. Burmistrova
Phthiologist.
Email: dr.burmistrova@mail.ru

Elena V. Ezhova
Phthiologist.

Khava B. Dadasheva
Candidate of Medical Sciences,
Head of Therapy Department no. 3.

Eduard V. Vaniev
Candidate of Medical Sciences, Head of Therapy Department
no. 2.

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

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

Поступила 21.02.2021

Submitted as of 21.02.2021