

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.А. Гуляева, О.Н. Иванова, О.И. Гурьева, Т.И. Харитоновна,
Т.Е. Бурцева

СЛУЧАЙ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКА 14 ЛЕТ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.34

УДК 616.24-002.511

В статье представлен клинический случай развития лекарственно-устойчивого туберкулеза у подростка. Особенность случая в том, что подросток, снятый с учета по излечению локального туберкулеза, через год поступил в противотуберкулезный стационар с распространенным туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к 8 противотуберкулезным препаратам, с плохой переносимостью химиотерапии. Все эти факторы привели к осложненному течению туберкулеза и явились показанием к хирургическому лечению, к верхней лобэктомии с атипичной резекцией С6 левого легкого с декортикацией. Актуально дальнейшее совершенствование организации противотуберкулезных мероприятий среди пациентов с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. Педиатрам рекомендуется быть настороженными к детям, имеющим контакт с лицами с лекарственно-устойчивой формой туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, подростки, лекарственная устойчивость, лобэктомия, туберкулез внутригрудных лимфоузлов, рентгенологическое исследование

The article presents a clinical case of drug-resistant tuberculosis in a teenager. The peculiarity of the clinical case is related to the fact that the teenager was deregistered for local tuberculosis was observed for local tuberculosis, but a year later he was admitted to the antitubercular hospital with widespread tuberculosis of extensively drug resistant mycobacterium tuberculosis (MBT) to 8 antitubercular drugs, with poor tolerance to chemotherapy. All these factors led to a complicated course of tuberculosis and were an indication for surgical treatment, for upper lobectomy with atypical C6 resection of the left lung with decortication. It is important to further improve the organization of anti-tuberculosis measures among patients with drug-resistant forms of tuberculosis. Pediatricians are advised to be alert to children who have contact with people with the drug-resistant form of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, adolescents, drug resistance, lobectomy, tuberculosis of intra-thoracic lymph nodes, X-ray examination.

Введение. Одной из серьезных проблем современной фтизиатрии является рост числа случаев туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивым возбудителем – *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). В 2010-2011 гг. многоцентровое исследование в 23 центрах 16 стран Европы обнаружило в 52,4% случаев первичную множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) МБТ. В начале лечения протестированные штаммы МБТ имели устойчивость к пиперазину в 59,7%, к инъекционным препаратам – в 26,6, к фторхинолонам – в 17,6, к другим ПТП – в 6,8% случаев [8]. В 2012-2014 гг. в Саудовской Аравии зарегистрирована монорезистентность МБТ к изониазиду в 1,8% случаев, к рифампицину – в 1,4, к стрептомицину – в 1,9, к этамбутолу – в 1,1 и к пиперазину – в 2,1%, первичная МЛУ МБТ выявлена в 4% слу-

чаев [7]. В 2017 г. были опубликованы данные ретроспективного исследования Пекинского Национального клинического центра за период с 2011 по 2015 г., свидетельствующие об увеличении доли ШЛУ МБТ с 6,3 до 9,1% [9].

Показатель заболеваемости туберкулезом детей в Российской Федерации в возрасте 0-14 лет составил за 2017 г. – 9,6, за 2018 – 8,3 на 100 000 детей. Всего в России в 2018г. заболели впервые 65234 ребенка, в том числе: 0-14 лет - 2153, 15-17 лет - 765. В Республике Саха (Якутия), по данным ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия», доля больных с МЛУ среди впервые выявленных больных с бациллярными формами ТОД (туберкулез органов дыхания) составила в 2019г. - 28,1% (79 чел.), в 2018 – 29,8 (86), в 2017г. – 32,8% (96). Показатели по заболеваемости туберкулезом у детей в возрасте 0-14 лет в республике остаются выше, чем по Российской Федерации. В 2019 г. заболеваемость у детей РС (Я) составила 14,1, что в 2 раза превышает показатели по РФ (14,1 на 100 тыс. населения) [6].

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – основная клиническая форма первичного туберкулеза у детей, подростков и молодых лиц в возрасте 18-24 лет (до 80-90% случаев) [4,5].

Важнейшим показателем, характеризующим качество организации диа-

гностики и лечения туберкулеза, является частота первичной МЛУ у вновь выявленных больных [1]. Большинство осложнений (до 70%) наблюдается в возрасте до 3 лет и в подростковом возрасте, в связи с пубертатным периодом, на фоне гормональной перестройки организма [3]. Наличие тесного, длительного контакта в семье, с родственниками, больными лекарственно устойчивым туберкулезом, в сочетании с неблагоприятными социальными факторами приводят к развитию осложненных процессов у детей и подростков и к замедленной положительной динамике при лечении [2].

Клинический пример. Пациент А., 2001г.р. (14 лет), обратилась в мае 2015 г. по поводу выраженной пробы Манту с 2 ТЕ - 9 мм. Проба Манту была поставлена в школе. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у ребенка были выявлены изменения во внутригрудных лимфатических узлах.

Эпидемиологический анамнез: Семейный контакт - у мамы в 1998 г. диагностирован туберкулез легких, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза не выявлено. С 2000 г. по настоящее время мама ребенка на диспансерном учете не состоит, на рентгенограмме органов грудной клетки от мая 2017г.: метатуберкулезные изменения.

Анамнез жизни: Ребенок от 4-й беременности, протекавшей в 1-й поло-

ГУЛЯЕВА Надежда Андреевна - к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, NAGulyaeva15@yandex.ru, ИВАНОВА Ольга Николаевна - д.м.н., проф. МИ СВФУ, ГУРЬЕВА Ольга Ивановна - зав. отделением ДО №2 ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия», ХАРИТОНОВА Тамара Игнатьевна - врач детского противотуберкулезного диспансерного отделения ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия», БУРЦЕВА Татьяна Егоровна - д.м.н., проф. МИ СВФУ; в.н.с. – руковод. лаб. ЯНЦ КМП.

Таблица 1

Данные микробиологического исследования

Материал	Дата	Методом «ЛМ» КУМ	Методом посева	ДНК -исследование	Лекарственная чувствительность
Мокрота	26.06.17	Обнаружены 3+	3+	-	Устойчивость к H, R, Rb, S, E, Et, Am, OfI
Мокрота	13.09.17	Ед	1+	-	-
Мокрота	10.10.17	отр	-	-	-
СРГ	08.11.17	Не обн	Не обн	Не выявлен	-
СРГ	09.11.17	Не обн	Не обн	Не выявлен	-
СРГ	10.11.17	Не обн	Не обн	Не выявлен	-
СРГ	13.12.17	Не обн	Не обн	Не выявлен	-
СРГ	18.01.18	Не обн	Не обн	Не выявлен	-

Примечание. ЛМ- люминесцентная микроскопия, СРГ - смыв с ротоглотки.

вине – с токсокозом, во 2-й – с угрозой прерывания беременности. Роды в срок, масса тела при рождении 4280 г, рост – 56 см. Вскармливание грудное до 1 года. Вакцинирована в родильном доме, поствакцинальный рубчик 5 мм.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа, острые респираторно-вирусные инфекции.

Проживает в полной семье, в трехкомнатной благоустроенной квартире. Вместе с девочкой проживают двое взрослых и три ребенка.

После сбора анамнеза и анализа данных обследования девочка взята на диспансерный учет по III А группе с диагнозом: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Получила лечение в стационаре отделения детского туберкулеза №2: изониазид - 0,6 (600 мг), этамбутол – 1,2 (1200 мг), пипразинамид - 1,5 (1500 мг/кг), всего 136 доз. Снята с диспансерного учета в октябре 2016 г. с клиническим излечением.

06.03.17. появились жалобы на повышенную температуру тела до 38,6, слабость, лающий кашель, обратилась к педиатру, назначено лечение. Вновь обратилась к врачу 14.04.17 г. с жалобами на влажный кашель, насморк, слабость, снижение аппетита. Был выставлен диагноз: О. фарингит, назначено лечение. 20.04.17. снова пошла к педиатру с жалобами на боли в грудной клетке, мать девочки заметила деформацию в области грудины, обратилась к травматологу и педиатру. Педиатром назначено исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза (КУМ).

20.06.17. проведено исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза (КУМ). Поступила на лечение 22.06.17 в ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» с диагнозом: Инfiltrативный туберкулез легких в фазе распада. Микобактерии туберкулеза МБТ (+). Определена лекарственная устойчивость МБТ от 26.06.17г: к изониазиду, рифампицину, рифабутину, стрептомицину, этамбутолу, этионамиду, амикацину, офлаксацину (H, R, Rb, S, E, Et, Am, OfI) (табл. 1). Абацилирование было достигнуто через 4 мес. противотуберкулезного лечения.

По данным рентгенограммы от 28.06.17.: Деформация грудины в месте перехода в рукоятку, без признаков деструкции. Инfiltrативный туберкулез верхней доли и сегмента S 6 левого легкого в фазе распада и обсеменения (рис. 1).

Проводилось лечение с 30.06.17. по 03.08.17. по IV режиму химиотерапии – пипразинамид (Z) (1500 мг), амикацин (Am) (750 мг), левофлоксацин (Lfl) (450 мг), протионамид (Pto) (500 мг), цикloserин (Cs) (500 мг), ПАСК (Pas) (9,0 г), всего 35 доз.

Состояние ухудшилось 02.08.17. Появились жалобы на боли в боку, повышение температуры тела до 38,0-38,5°C. На повторной обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 02.08.17.: верхняя доля левого легкого, спавшаяся за счет наличия воздуха в плевральной полости до 1,5 см. Верхняя доля и S6 левого легкого неоднородно затемнена с наличием множественных разнокалиберных полостных теней. Правое легкое прозрачное. Правый корень структурный, с наличием кальцинатов. Данная картина соответствовала картине частичного пневмоторакса слева.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 05.09.17. (рис. 2): верхняя доля левого легкого уменьшена в объеме, неоднородно затемнена, с множественными плотными тенями, в динамике отмечается частичное улучшение в виде патологических изменений. Апикально сохраняется небольшое количество воздуха

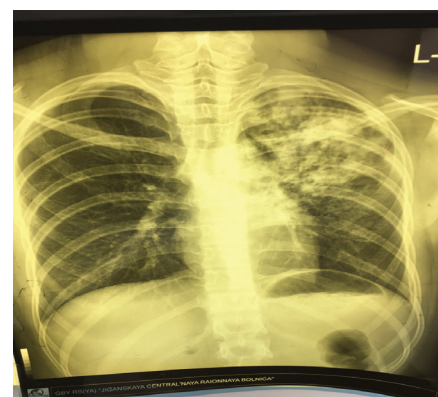


Рис. 1. Больная А. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки от 28.06.17.

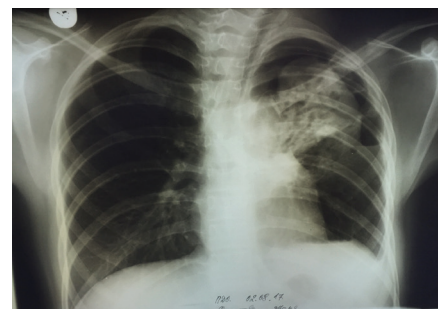


Рис. 2. Больная А. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки от 05.09.17.

в плевральной полости. В S6 левого легкого сохраняется полость распада диаметром 1,5-2,0 см с перифокальной инфильтрацией вокруг. Нижняя доля правого легкого компенсаторно эмфизематозно подвдута. Заключение: Казеозная пневмония верхней доли и S6 левого легкого. Частичный пневмоторакс верхней доли левого легкого.

Как показано в табл. 2, по результатам пробы МАНТУ, наблюдается нарастание размеров папулы на 5 мм.

По результатам пробы с АТР (Диаскинтест), у пациентки выявлено уве-

Таблица 2

Динамика пробы МАНТУ пациентки А., 2013-2016гг.

Год	Результат
2013	Отр.
2014	10 мм
2015	9 мм
2016	14 мм

личение размеров папулы с 17 мм 21.03.17 г. (гиперергическая проба) до 30 мм с некрозом (гиперергическая проба) 20.06.17г., что является признаком высокой сенсibilизации организма.

По динамике общего анализа крови наблюдаются значительные изменения в картине крови от 23.06.17 г.: гипохромная анемия, лейкоцитоз со сдвигом влево, выраженная лимфопения, моноцитоз. В анализе от 08.02.19 г. гипохромная анемия и ускоренное СОЭ до 26 мм/ч (табл. 3).

Результаты биохимического анализа крови (табл. 4) показывают рост АЛТ с 17,5 ед 23.06.17 г. до 142,5 - 18.02.19 г., что говорит о гепатотоксической реакции на противотуберкулезные препараты.

По результатам клинико-лабораторного и рентгенологического обследования 05.09.17г. проведен консилиум и поставлен клинический диагноз: Казеозная пневмония верхней доли и S6 левого легкого. Микобактерии туберкулеза (+). Лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, рифобутину, стрептомицину, этамбутолу, этионамиду, амикацину, офлаксацину (H, R, Rb, S, E, Et, Am, Of). Интоксикационный синдром. Нормохромная анемия 1 ст.

Проведена коррекция лечения. Состояние стабилизировалось. 22.09.17 г. медицинские документы были направлены на заочную консультацию в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза для определения дальнейшей тактики лечения. Рекомендована госпитализация в подростковое отделение. Анализ мокроты на микобактерии туберкулеза отрицателен от 09.10.17.

В подростковом отделении Центрального НИИ туберкулеза, учитывая клинико-лабораторные и рентгенологические данные обследования, было принято решение о проведении хирургического лечения.

Лечение до операции: индивидуальный режим химиотерапии с учетом ШЛУ МБТ (H, R, Rb, S, E, Et, Am, Of) и переносимости препаратов. В связи с повышением трансаминаз в биохимическом анализе крови от 09.11.17г. была назначена гепатопротекторная терапия в течение 1,5 мес. (фосфоглив, 5% глюкоза). С 05.12.17 г. до 11.12.17г. (8 доз): циклосерин 0,5 (500 мг); капреомицин 0,8 (800 мг) (лимфотропно); пиразинамид 1,5 (1500 мг); ПАСК -9,0 г; зеникс 0,6. С 22.12.17. до 04.07.18 (195 доз): циклосерин 0,5 (500 мг); пиразинамид 1,5 (1500 мг); ПАСК 9,0; бедаквилин (по схеме - 400 мг один раз в день ежедневно в течение 2 нед., затем 200 мг 3 раза в нед. в течение 22 нед.). Всего до операции получена 201 доза. Переносимость препаратов неудовлетворительная (гепатотоксическая реакция на зеникс; аллергическая реакция на капреомицин - эозинофилия в гемограмме 18%). 05.07.18. проведена операция - верхняя лобэктомия с атипичной резек-

цией S6 левого легкого с декортикацией. Компьютерная томография легких от 06.07.18.: Картина множественных туберкулем в фазе прогрессирования с умеренными признаками активности туберкулезного воспаления. Бронхоэктазы. Явления экзогенного альвеолита. Туберкулезный лимфаденит.

Лечение после операции по индивидуальному режиму химиотерапии: с 05.07.18. по 23.10.18. (111 доз) циклосерин 0,5 (500 мг); пиразинамид 1,5(1500 мг); ПАСК 9,0; бедаквилин (по схеме). Общее количество доз, полученных в подростковом отделении -314. Патогенетическая терапия: преднизолон (7,5 мг в сут.); эссенциале, метионин, глицин, глютаминовая кислота; до 30.07.18г.- ингаляции с амбробене 2 р/сут; феррум лек. С 06.07.18. по 06.08.18. проводилась инсуффляция воздуха в брюшную полость (800 мл) - 4 процедуры.

Клинический диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы справа в фазе кальцинации, МБТ (-), ШЛУ (широкая лекарственная устойчивость) МБТ (H, R, Rb, S, E, Et, Am, Of). Состояние после верхней лобэктомии с атипичной резекцией S6 левого легкого с декортикацией от 05.07.18 по поводу казеозной пневмонии верхней доли и S 6 левого легкого.

КТ органов грудной клетки от 27.06.2019: Состояние ВАС резекции верхней доли левого легкого, в прикорневом отделе определяется цепочка танталового шва. Легкое уменьшено в объеме, нижняя доля компенсаторно подтянута вверх, с наличием фиброзных тяжей. В верхнем отделе смещенной вверх нижней доли пневмоскле-

Таблица 3

Динамика общего анализа крови

Дата	Гемоглобин	Эритроциты	СОЭ	Лейкоциты	п/я	с/я	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Тромбоциты
23.06.17.	87	4,13	9	12,73	10	68	9	12	-	664
13.11.17.	120	4,56	37	8,7	8	55	22	8	7	536
08.02.19.	83	4,5	26	6,2	1	51	35	9	4	551

Таблица 4

Динамика биохимического анализа крови

Дата	Билирубин общий	Билирубин прямой	АЛТ	АСТ	Креатинин	Мочевина	Глюкоза	Кальций	Хлориды	Калий
23.06.17.	7,1	3,72	17,5	2,16	-	-	-	-	-	-
09.01.17.	8,0	-	94,3	164,1	-	-	4,8	-	-	-
17.01.18.	7,0	-	125,6	176,1	51	2,3	-	2,73	108	4,4
18.02.19.	8,1	-	142,5	115,8	55	3,5	-	2,43	97	-



Рис. 3. Больная А. КТ органов грудной клетки от 27.06.2019.

роз, мелкие очаги. Левый корень деформирован. Средостение смещено влево.

Правое легкое в полном объеме, без очаговых и инфильтративных изменений. Бронхосудистый рисунок в правом легком не изменен. Бронхи прослеживаются до субсегментарного уровня, просветы их не изменены. Правый корень с кальцинатами в верхней группе бронхопульмональных узлов.

В верхнем средостении увеличенных лимфоузлов не определяется. В плевральной полости свободной жидкости нет.

Заключение: Состояние после ВАРС резекции верхней доли левого легкого по поводу казеозной пневмонии. Свежих туберкулезных изменений не выявлено.

В данное время пациентка наблюдается по месту жительства. С 2018 г. рецидивов заболевания не отмечалось. Находится под наблюдением у фтизиатра по месту жительства по III группе диспансерного учета.

Заключение. Нами представлен клинический пример развития у подростка туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью МБТ к 8 про-

тивотуберкулезным препаратам (H, R, Rb, S, E, Et, Am, OfI), с неудовлетворительной переносимостью противотуберкулезных препаратов в виде повышения трансаминаз в биохимическом анализе крови. Все эти факторы привели к осложненному течению туберкулезного процесса и затем к хирургическому методу лечения - верхней лобэктомии с атипичной резекцией S6 левого легкого с декортикацией. В связи с этим актуально дальнейшее совершенствование работы общей врачебной сети среди пациентов, перенесших туберкулез, а также настороженность врачей-педиатров по данной проблеме.

Литература

1. Винокурова М.К. Тенденции развития множественной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом легких в РС(Я) / Винокурова М.К. // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ: мат-лы 1-го конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. - СПб., 2012. - С. 97-98.
2. Vinokurova M. K. Trends in the development of multiple drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis in Republic Sakha (Yakutia) // Actual problems and prospects for the development of anti-tuberculosis services in the Russian

Federation: Mater. 1st Congr. Assoc. 'National Association of Phthisiologists'. - St. Petersburg, 2012. - P. 97-98.

2. Гуляева Н.А. Особенности течения первичного туберкулеза у детей в зависимости от эпидемиологической ситуации в регионе / Гуляева Н.А., Винокурова М.К. // Предупреждение распространения туберкулезной инфекции в циркулярных регионах России. Актуальные проблемы сочетанных инфекций (ВИЧ/ТБ/гепатиты): мат-лы межрегион. науч.-практич. конф. - 2018. - С. 36-37.

Gulyaeva N. A., Vinokurova M. K. Features of the course of primary tuberculosis in children depending on the epidemiological situation in the region // Materials of the Interregional scientific and practical conference "Prevention of the spread of tuberculosis infection in the circumpolar regions of Russia. Current problems of combined infections (HIV/TB/hepatitis)". - 2018. - P. 36-37.

3. Кошечкин В. А. Туберкулез: учебное пособие / Кошечкин В. А., Иванова З.А. - 2017.

Koshechkin V. A., Ivanova Z. A. Tuberculosis, textbook: 2017.

4. Лугинова Е.Ф. Эффективность применения стандартных режимов химиотерапии у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания / Лугинова Е.Ф., Гурьева О.И., Николаева Д.А. // Туберкулез и болезни легких. 2020;98(11):45-50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-45-50>

Luginova E.F., Gurieva O.I., Nikolaeva D.A. Efficiency of using standard chemotherapy regimens in children and adolescents, with respiratory tuberculosis // Tuberculosis and lung disease. 2020; 98 (11): 45-50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-45-50>

5. Фтизиатрия / В. Ю. Мишин, С. П. Завражнов, А. В. Митронин [и др.]. - 2015.

Phthisiology. Mishin V. Yu., Zavrzhnov S. P., Mitronin A.V., Grigoriev Y. G., textbook; 2015.

6. Яковлева Л.П. Основные тенденции в динамике заболеваемости туберкулезом в Республике Саха (Якутия) в 2013-2018 гг. / Яковлева Л.П., Кондратьева О.Д., Кондратьева М.Н. // Якутский медицинский журнал. - 2020. - № 2 (70). - С. 59-62.

Yakovleva L.P., Kondratieva O.D., Kondratieva M.N. Main trends in the dynamics of tuberculosis incidence in the Republic of Sakha (Yakutia) in 2013-2018 // Yakut Medical Journal. - 2020. - № 2 (70). - P.59-62.

7. Burden of multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis among new cases in Al-Madinah Saudi Arabia/ M.M.Elhassan, H.A.Hemeg, M.A. Elmekki [et al.] // Infect. Disord. Drug Targets. - 2017. - Vol. 17, no. 1. - P. 14-23. doi: 10.2174/187152651766616116104242.

8. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011// G.Günther, F.van Leth, S.Alexandru [et al.]//Emerg. Infect. Dis.-2015.-Vol. 21, no. 3.-P. 409-416. doi: 10.3201/eid2103.141343.

9. Prevalence and treatment outcome of extensively drug-resistant tuberculosis plus additional drug resistance from the National Clinical Center for Tuberculosis in China: A five-year review/ Y.Pang, J.Lu, F.Huo [et al.]//J. Infect.-2017.-Vol. 75, no. 5.-P. 433-440. doi: 10.1016/j.jinf.2017.08.005.