

Результаты стационарного лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Мышкова Е.П.^{1*}, Жукова Е.М.¹, Рейхруд Т.А.¹, Алексеева Т.В.^{1, 2}, Баранчукова А.А.^{1, 2}

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Indoor treatment results in pulmonary multi-drug resistance tuberculosis patients

Myshkova E.P.^{1*}, Zhukova E.M.¹, Reikhrud T.A.¹, Alekseeva T.V.^{1, 2}, Baranchukova A.A.^{1, 2}

¹Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis

²Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

С целью оценки эффективности стационарного лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя была проанализирована 481 история болезни пациентов с туберкулезом легких, проходивших лечение в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России в 2014–2016 гг. Впервые выявленных больных (ВВБ) было 246 чел., 95 пациентов поступило по поводу рецидива туберкулеза легких, 140 — в связи с хроническим течением заболевания. Бактериовыделение наблюдалось не менее чем в 96.4 % случаев, причем лекарственная устойчивость (ЛУ) *M. tuberculosis* определялась у 94.0–100 % больных. Частота обнаружения множественной ЛУ достигала 80.5 %, широкой ЛУ — 29.3 %. Средний срок прекращения бактериовыделения, установленный методом люминесцентной микроскопии, составлял 3.2 мес, методом посева — 4.5 мес. Средний срок закрытия полостей распада — 5.5 мес.

Таким образом, доля ВВБ в 2016 г. составила 48.3 %, хроническое течение отмечено у 32.8 %. В 2016 г. среди ВВБ прекращение бактериовыделения, установленное методом люминесцентной микроскопии, составило 91.7 %, методом посева — 88.6 %; при хроническом течении — 60 и 47.8 % соответственно.

Ключевые слова: туберкулез, туберкулез легких, диагностика, структура, *M. tuberculosis*, множественная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*.

ABSTRACT

To estimate indoor treatment efficacy in pulmonary multi-drug resistance (MDR) tuberculosis patients, 481 medical histories of patients with pulmonary tuberculosis treated at Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis in 2014–2016 were analyzed. The group included 246 incident patients, 95 patients admitted with recurring pulmonary tuberculosis, and 140 due to the chronic course of the disease. Bacterial excretion was observed in at least 96.4 % cases, with drug resistance (DR) of *M. tuberculosis* was detected in 94.0–100 % patients. The detection rate of multiple DR reached 80.5 % and broad DR 29.3 %. The average time of cessation of bacterial excretion defined using fluorescent microscopy was 3.2 months and for bacterial inoculation method 4.5 months. The average time of cavity closure was 5.5 months.

Thus, the amount of incident patients in 2016 was 48.3 %, and chronic course of the disease was recognized in 32.8 %. In 2016, cessation of bacterial excretion in incident patients defined using fluorescent microscopy was 91.7 % and for bacterial inoculation method 88.6 %; the values for the chronic course of the disease were 60 and 47.8 % respectively.

Keywords: tuberculosis, pulmonary tuberculosis, diagnostics, structure, *M. tuberculosis*, multi-drug resistance of *M. tuberculosis*.

Поступила 21.02.2017
Принята 28.03.2017

*Автор, ответственный за переписку
Мышкова Елена Павловна: ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза»
Минздрава России. 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а.
E-mail: info@nsk-niit.ru

Received 21.02.2017
Accepted 28.03.2017

*Corresponding author
Myshkova Elena Pavlovna: Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis,
81a, Ochotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia.
E-mail: info@nsk-niit.ru

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез (ТБ) остается одной из важнейших проблем современности. В 2012 г. 8.6 млн чел. заболели туберкулезом, и 1.3 млн — умерли (включая 320 000 ВИЧ-инфицированных). В 2013 г. заболело уже 9 млн чел., и 1.5 млн — умерли (ВИЧ-инфицированных было 360 000). В 2014 г. заболело 9,6 млн чел. [1–4]. В 2015 г. число умерших осталось тем же, что и в 2013 г., но ВИЧ-инфицированных среди них стало больше — 400 000.

Туберкулезу легких традиционно уделяют больше внимания, чем туберкулезу внелегочных локализаций [5–7]. В отличие от внелегочного туберкулеза, диагностика которого трудна, а клинические проявления неспецифичны [8–11], диагностика туберкулеза органов дыхания имеет отработанный алгоритм. Тем не менее в структуре впервые выявленных случаев значительная доля приходится на запущенные процессы; повсеместно наблюдается рост лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* [12–19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность стационарного лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализирована 481 история болезни пациентов, поступивших в 2014–2016 гг. во 2-е легочно-туберкулезное отделение ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России. Всем пациентам проводили стандартное обследование и курс противотуберкулезной химиотерапии, регламентированные соответствующими приказами министерства здравоохранения Российской Федерации. Наряду с полихимиотерапией, подобранной индивидуально в зависимости от чувствительности возбудителя, более половины пациентов получали патогенетическое лечение: физиолечение (55.6 %), коллапсотерапию (лечебный пневмоперитонеум) (11.1 %), ингаляционную терапию (64.4 %), перибронхиальное введение противотуберкулезных препаратов (11.6 %).

Эффективность лечения оценивали:

- по сроку и частоте негативации мокроты — методом люминесцентной микроскопии (ЛМ);
- по сроку и частоте прекращения роста *M. tuberculosis*;
- по сроку и частоте закрытия полости распада.

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) remains one of today's critical problems. In 2012, 8.6 million contracted tuberculosis, and 1.3 million died (including 320 000 HIV-infected). In 2013, it was 9 million cases and 1.5 million fatalities (the number of HIV-infected was 360 000). In 2014, 9.6 million people contracted the disease [1–4]. In 2015, the number of fatal outcomes remained at the level of 2013, however the number of HIV-infected among them increased reaching 400 000.

Pulmonary tuberculosis traditionally receives more attention, than tuberculosis with extrapulmonary localization [5–7]. As opposed to extrapulmonary tuberculosis, which is difficult to diagnose and has nonspecific clinical manifestations [8–11], diagnostics of respiratory tuberculosis complies with proven algorithm. Nevertheless, advanced processes comprise a significant part of incident cases; increase in drug resistance of *M. tuberculosis* is observed universally [12–19].

AIM OF THE RESEARCH

To estimate indoor treatment efficacy in pulmonary multi-drug resistance tuberculosis patients.

MATERIALS AND METHODS

We analyzed 481 medical histories of patients admitted in 2014–2016 to the 2nd Pulmonary-Tuberculosis Department of the Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis. Standard examination and antituberculosis chemotherapy cycle were performed for all the patients, in accordance with respective orders of the Ministry of Health of the Russian Federation. In addition to personalized polychemotherapy designed depending on the agent's sensitivity, more than half the patients received pathogenetic treatment, specifically physical therapy (55.6 %), collapse therapy (medical pneumoperitoneum) (11.1 %), inhalation therapy (64.4 %), and peribronchial administration of antituberculosis drugs (11.6 %).

The criteria for treatment efficacy estimation were as follows:

- time and occurrence rate of sputum-negative state defined using fluorescent microscopy (FM);
- time and rate of cessation of *M. tuberculosis* growth;
- time and rate of cavity closure.

RESULTS AND DISCUSSION

The total of 246 incident patients were admitted, specifically 84 in 2014, 75 in 2015, and 87 in 2016. Infiltrative tuberculosis was prevalent in the clinical structure of this cohort, with the minimum

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые выявленных больных (ВВБ) поступило суммарно 246 чел.: 84 в 2014 г., 75 — в 2015 и 87 — в 2016 г. В структуре данной когорты преобладал инфильтративный туберкулез, наименьшая доля которого (44 %) была зарегистрирована в 2015 г., а наибольшая — 59.8 % — в 2016 г. Доля диссеминированного туберкулеза неуклонно снижалась с 20.2 % в 2014 г. до 12.6 % в 2016 г. По поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких ежегодно госпитализировали 16.7–20 % больных, что свидетельствует о недопустимо поздней диагностике этой формы туберкулеза.

Доля впервые выявленных больных в стационаре с лекарственной устойчивостью возбудителя по-прежнему превалирует: в 2016 г. — 48.3 %. Количество пациентов с хроническим течением туберкулезного процесса в 2016 г. оставалось на высоком уровне — 32.8 %.

Фаза распада диагностирована у 67.9–82.7 % впервые выявленных пациентов, что свидетельствует об их эпидемической опасности и также о поздней диагностике. Бактериовыделение наблюдалось не менее чем в 96.4 % случаев, причем лекарственная устойчивость (ЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) выявлена у 94–100 % больных. Частота обнаружения множественной ЛУ (МЛУ) достигала 80.5 %, широкой ЛУ (ШЛУ) — 29.3 %. Характеристика пациентов с эпидемически опасной формой туберкулеза легких среди впервые выявленных больных (бактериовыделение установлено амбулаторно) представлена в таблице 1.

Колебания в частоте идентификации микобактерии туберкулеза, а также частоте ЛУ, МЛУ и ШЛУ *M. tuberculosis* в течение исследуемого периода были незначительными — роста резистентности МБТ в когорте стационарных больных не отмечено.

Помимо 246 больных, описанных выше, 95 пациентов были госпитализированы по поводу рецидива туберкулеза легких, 140 — в свя-

amount (44 %) recorded in 2015, and the maximum of 59.8 % in 2016. The amount of disseminated tuberculosis decreased steadily from 20.2 % in 2014 to 12.6 % in 2016. Yearly hospital admissions due to fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis comprised 16.7–20 % patients, which is the evidence of inappropriately late diagnostics of this form of tuberculosis.

Incident in-patients with drug resistance of the agent were still prevalent in 2016 at 48.3 %. The number of patients with chronic course of tuberculosis remained high in 2016 at 32.8 %.

Destruction phase was diagnosed in 67.9–82.7 % incident patients, which is the evidence of their epidemic threat, as well as late diagnostics. Bacterial excretion was observed in at least 96.4 % cases, with drug resistance (DR) of *M. tuberculosis* (MBT) detected in 94–100 % patients. Detection rate of multiple DR (MDR) reached 80.5 % and broad DR (BDR) 29.3 %. Description of epidemically dangerous forms of pulmonary tuberculosis in incident patients (bacterial excretion is detected on an ambulatory basis) is presented in the Table 1.

Variations in tuberculosis mycobacteria identification rate, as well as DR, MDR, and BDR rates of *M. tuberculosis* in the period of study were insignificant; no increase in MBT resistance in the in-patient cohort is recorded.

In addition to 246 cases described above, 95 patients were admitted due to recurring pulmonary tuberculosis, and 140 due to the chronic course of the disease. Decrease in the number of patients with progressing tuberculosis to less than a third from 35 % in 2014 to 9.7 % in 2016 may be considered a positive trend, along with decrease in the number of bronchial tuberculosis patients, which was diagnosed in 41.3 % patients in 2014, 36.9 % in 2015, and only 27.9 % in 2016. However, hemoptysis was still observed in each fifth patient, which indicates the prevalence of alternative-exudative inflammation

Таблица 1. Характеристика пациентов с эпидемически опасной формой ТБ среди ВВБ

Table 1. Description of epidemically dangerous forms of pulmonary tuberculosis in incident patients

Показатели / Parameters	2014 г.		2015 г.		2016 г.	
	абс. / absolute value	abso- %	абс. / absolute value	abso- %	абс. / absolute value	abso- %
Фаза распада / Destruction phase	57	67.9	62	82.7	68	78.2
Бактериовыделение / Bacterial excretion	81	96.4	75	100.0	85	97.7
Из них ЛУ МБТ / Including DR of MBT	79	94.0	75	100.0	85	97.7
В том числе МЛУ МБТ / Including MDR of MBT	54	64.3	53	70.7	70	80.5
В том числе ШЛУ МБТ / Including BDR of MBT	18	21.4	22	29.3	10	11.5
Всего впервые выявленных / Incident patients total	84	100.0	75	100.0	87	100.0

зи с хроническим течением заболевания. Положительной тенденцией можно считать более чем трехкратное снижение числа больных с прогрессирующим течением туберкулеза легких: с 35 % в 2014 г. до 9.7 % в 2016 г., а также уменьшение доли туберкулеза бронхов: если в 2014 г. этот диагноз ставили 41.3 % пациентов, то в 2015 г. — 36.9 %, а в 2016 г. — только 27.9 % больных. Однако по-прежнему у каждого пятого пациента наблюдалось кровохарканье, что свидетельствует о превалировании альтеративно-экссудативного типа воспаления, потенциально более опасного в плане прогрессирования и генерализации.

Наиболее простым и доступным методом диагностики и контроля эффективности полихимиотерапии является люминесцентная микроскопия (ЛМ) патологического материала; при респираторном туберкулезе это преимущественно мокрота и промывные воды бронхов. Средний срок прекращения бактериовыделения, установленный методом ЛМ, составил 3.2 мес. Наибольшая эффективность закономерно наблюдалась у впервые выявленных пациентов в 2016 г. — 91.7 %; наименьшая — 58.3 % — у пациентов с хроническим течением туберкулеза легких в 2014 г.

Средний срок прекращения бактериовыделения, определенный методом посева, составил 4.5 мес. Наибольшая эффективность также отмечена у впервые выявленных пациентов, 90.9 % из которых в результате стационарного лечения были абациллированы и перестали представлять эпидемическую угрозу для окружающих. Наименьшая эффективность лечения ожидаемо оказалась у пациентов с хроническим течением туберкулеза легких: негитивация мокроты отмечена только у 27.3 % в 2014 г.

В 2016 г. отмечено улучшение результатов лечения впервые выявленных больных. Так, среди впервые выявленных больных прекращение бактериовыделения, установленное методом люминесцентной микроскопии, достигнуто в 91.7 %, методом посева — в 88.6 %. Среди пациентов с хроническим течением процесса — в 60 и 47.8 % случаев соответственно.

Важным аспектом в оценке эффективности лечения является закрытие полости распада легочной паренхимы. В исследуемый период в стационар поступало все больше пациентов с деструкцией легочной ткани: 77 % — в 2014 г., 80.7 % — в 2015, а в 2016 г. — уже 83.5 %. Настораживает тот факт, что за все годы наблюдения у половины пациентов в ходе комплексной противотуберкулезной и патогенетической терапии не удалось добиться ликвидации каверн, кото-

type potentially even more dangerous in terms of progression and generalization.

FM-study of pathological material is the simplest and the most available tool for diagnostics and efficacy control of polychemotherapy; the material analyzed in most cases of respiratory tuberculosis includes sputum and bronchial wash. The average time of cessation of bacterial excretion defined using FM was 3.2 months. Naturally, the efficacy was the highest in incident patients, specifically 91.7 % in 2016; the lowest efficacy of 58.3 % was recorded in patients with chronic course of pulmonary tuberculosis in 2014.

The average time of cessation of bacterial excretion defined using bacterial inoculation was 4.5 months. The highest efficacy was similarly recorded in incident patients, of which 90.9 % were abacillated as a result of indoor treatment and no longer presented an epidemic threat for others. The lowest efficacy was expectedly observed in patients with chronic course of pulmonary tuberculosis: sputum negative state was only observed in 27.3 % in 2014.

Improvement of therapy results in incident patients was observed in 2016. Here, cessation of bacterial excretion in incident patients defined using FM was reached in 91.7 % cases, and for the bacterial inoculation method in 88.6 %. The values for patients with chronic course of the disease were 60 and 47.8 % cases respectively.

Closure of destruction cavity in pulmonary parenchyma is an important aspect of treatment efficacy estimation. An increasingly higher number of patients with destruction of pulmonary tissue were admitted during the period of study, namely 77 % in 2014, 80.7 % in 2015, and as many as 83.5 % in 2016. Rather alarming is the fact that comprehensive antituberculosis and pathogenetic therapy failed to achieve liquidation of caverns in half the patients throughout the observation period, as caverns remained in 41.3 % patients in 2015 and 45.3 % in 2016. Nevertheless, it took on average 5.5 months of treatment to achieve closure of destruction cavities in 58.6 % patients in 2014, in 58.7 % in 2015, and in 54.7 % in 2016.

Efficacy of comprehensive therapy is demonstrated by the following clinical case study.

Patient V., age 25. No previous tuberculosis history. Possible contacts with tuberculosis carriers could not be identified. The patient has been a smoker since 18 with average consumption of a pack of cigarettes a day. The patient denied the presence of any chronic diseases and considered himself ill since late December 2014, when following a strong hypo-

рые сохранялись у 41.3 % пациентов в 2015 г. и 45.3 % в 2016 г. Тем не менее в среднем через 5.5 мес лечения полости распада были закрыты у 58.6 % больных в 2014 г., у 58.7 % — в 2015 и у 54.7 % — в 2016 г.

Эффективность комплексной терапии демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Больной В., 25 лет. Ранее туберкулезом не болел. 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., когда после сильного переохлаждения отметил появление кашля с незначительным количеством слизисто-гнойной 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 недели проведено лечение цефтриаксоном с незначительным клиническим эффектом.

При флюорографическом обследовании выявлены изменения в легких, пациент направлен в противотуберкулезный диспансер (ПТД). При исследовании мокроты 10.03.2015 методом люминесцентной микроскопии выявили МБТ, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) установлена лекарственная устойчивость к рифампицину. При рентгенологическом и томографическом исследовании органов грудной клетки 10.03.2015 обнаружили в нижней доле правого легкого (S6) участок затемнения с наличием в нем полости распада размером 1 × 1 см. Больной взят на диспансерный учет с диагнозом «Инфильтративный туберкулез нижней доли (S6) правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+)».

11.03.2015 госпитализирован в стационар ПТД. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, эпизодический кашель с незначительным количеством мокроты слизисто-гнойного характера. Назначен IV режим химиотерапии: пиразинамид, этамбутол, капреомицин, левофлоксацин, аминосалициловая кислота, протионамид. 12.05.2015 получен результат теста лекарственной чувствительности (мокрота от 10.03.2015): установлена ШЛУ 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), цикloserину (Cs), этионамиду (Eto). С учетом выявления ШЛУ проведена коррекция лечения, и с 14.05.2015 терапия про-

термы he noticed cough onset with slight amount of mucopurulent sputum, episodic pains in the right hemithorax, which increased with deep breaths and coughs, as well as general weakness. In February 2015, as a result of visiting a primary care physician, ceftriaxone treatment was carried out during a week with insignificant clinical effect.

Fluorographic examination revealed pulmonary changes, and the patient was admitted to a tuberculosis dispensary (TD). Sputum study performed on March 10, 2015 using FM revealed the presence of MBT, and drug resistance to rifampicin was detected using polymerase chain reaction (PCR). Radiological and tomographic chest imaging performed on March 10, 2015 revealed a shadow in the lower right lobe (S6) containing a destruction cavity sized 1 × 1 cm. The patient was registered with a diagnosis of infiltrative tuberculosis in the lower right lobe (S6) at destruction and dissemination stages, MBT (+).

On March 11, 2015, the patient was admitted to inpatient treatment at TD. On admission, patient complained about general weakness and episodic cough with slight amount of mucopurulent sputum. Chemotherapy regimen IV was assigned, which includes pyrazinamide, ethambutol, capreomycin, levofloxacin, aminosalicylic acid, and protionamide. On May 12, 2015, the results of drug resistance test were obtained (based on sputum as of March 10, 2015): BDR to isoniazid (H), rifampicin (R), rifabutin (Rb), streptomycin (S), amikacin (Am), kanamycin (Km), capreomycin (Cm), ofloxacin (Ofx), moxifloxacin (Mfx), and paraaminosalicylic acid (PAS) was detected. Drug sensitivity to ethambutol (E), cycloserine (Cs), and ethionamide (Eto) was preserved. Taking into account the BDR detected, the therapy has been corrected, and starting with May 14, 2015 continued using the following regimen: Cm + E + Lfx (levofloxacin) + Cs + Z (pyrazinamide) + Pto (protionamide). Intoxication symptoms have been resolved and respiratory symptoms reduced after 2.5 months, however bacterial excretion was still in place detectable by both FM and bacterial inoculation. Negative radiological dynamics was established in the form of increased cavity size in S6 of the right lung (Fig. 1).

The patient was admitted to Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis on May 20, 2015, to resume chemotherapy. On admission, the patient complained about episodic cough with slight amount of mucopurulent sputum. Examination results were as follows: height of 175 cm; weight of 61 kg;

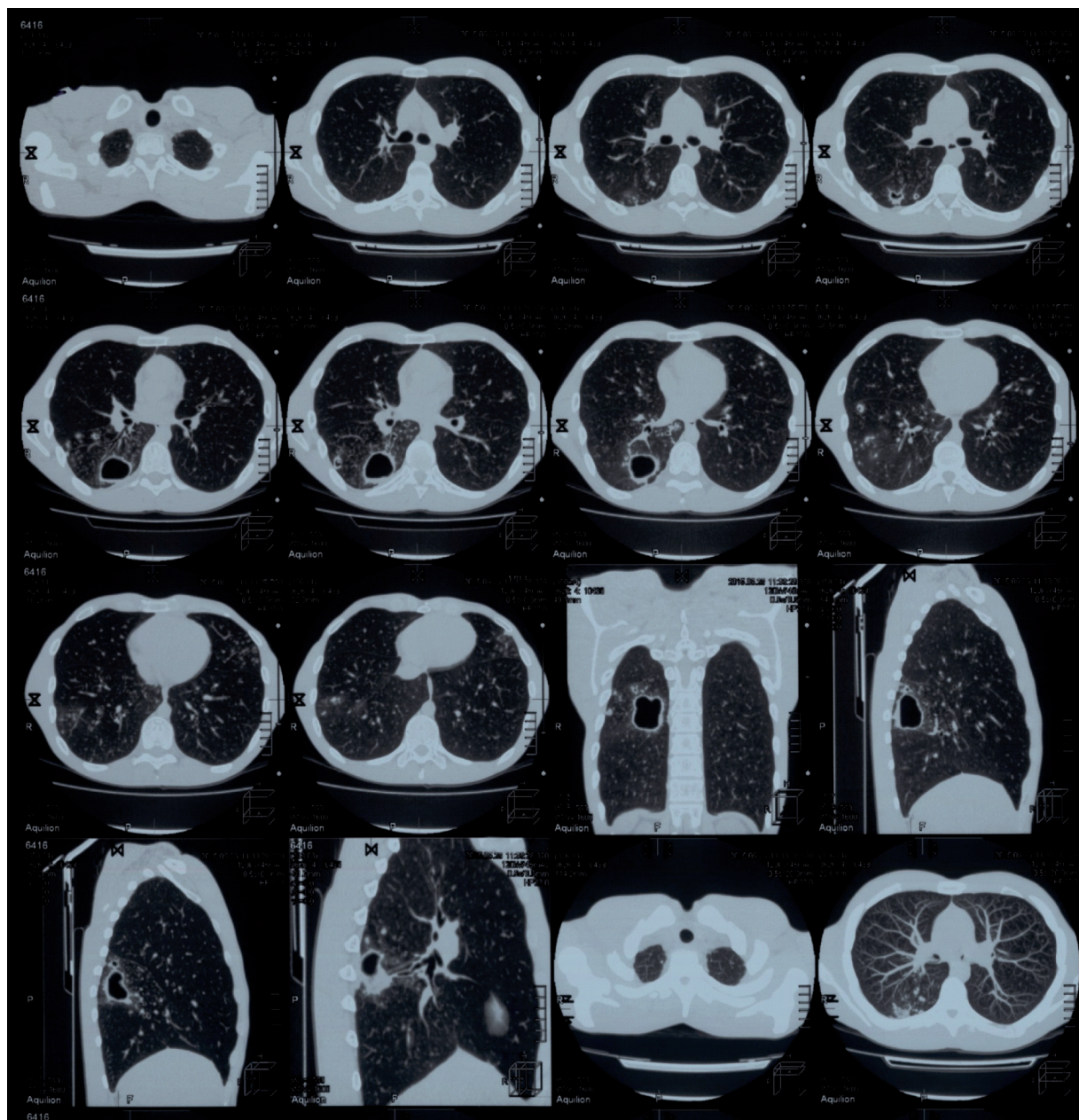


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма больного В. от 26. 05. 2015: крупная полость распада, очаги отсева

Fig. 1. MSCT-image of patient V. as of May 26, 2015: large destruction cavity and dissemination foci

должна по схеме: Cm + E + Lfx (левофлоксацин) + Cs + Z (пиразинамид) + Pto (протионамид). Через 2.5 мес устранены симптомы интоксикации, облегчены респираторные симптомы, однако сохранялось бактериовыделение, выявляемое как методом ЛМ, так и методом посева. Установлена отрицательная рентгенологическая динамика в виде увеличения размеров полости распада в S6 правого легкого (рис. 1).

Для продолжения химиотерапии 20. 05. 2015 госпитализирован в ФГБУ «Новосибирский НИИ

satisfactory condition; respiratory rate of 17 per min; vesicular breath on auscultation, no rales were heard; clear and regular heart tones, and regular pulse of 76 beats per min. of satisfactory volume; arterial pressure of 115/70 mm Hg; the abdomen was soft and painless on palpation.

Mycobacteria were detected in sputum using FM (1–10 per 1 field). MBT was isolated using bacterial inoculation on liquid media (Bactec MGIT) as well. Fiber-bronchoscopy revealed infiltrative tuberculosis attributes in right bronchus and trachea.

туберкулеза». При поступлении в клинику больной предъявлял жалобы на эпизодический кашель с незначительным количеством слизистогнойной мокроты. При осмотре: рост 175 см. Масса тела 61 кг. Состояние удовлетворительное. ЧД — 17 в 1 мин. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс — 76 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 115/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

В мокроте методом ЛМ обнаружены микобактерии (1–10 в 1 поле зрения). Методом посева на жидкие среды (Bactec MGIT) также выделена МБТ. При фибробронхоскопии обнаружены признаки туберкулеза правого бронха и трахеи, инфильтративная форма.

При рентгенологическом исследовании 26.05.2015 обнаружили в нижней доле справа в S6 по дорзальной поверхности полость распада размером $28.7 \times 42.9 \times 28$ мм с неравномерно инфильтрированными стенками, уровнем содержимого в ней. К полости подходит бронх с утолщенными стенками. Визуализируются более мелкие полости распада: субплеврально по среднеаксиллярной линии $7 \times 7 \times 4.8$ мм и субплеврально по дорзальной поверхности $12 \times 8 \times 5.5$ 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 (см. рис. 1).

На основании проведенного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования диагноз был уточнен: «Инфильтративный туберкулез нижней доли (S6) правого легкого в фазе распада и обсеменения (в S8–10 правого легкого и S4, 5 левого). Туберкулез правого бронха, трахеи, инфильтративная форма. МБТ (+). ШЛУ (H, R, S, Rb, Am, Km, Cm, PAS, Ofx, Mfx). Больному дополнительно был назначен бедаквилин (Bq), и схема лечения стала следующей: Lfx + Bq + Lzd (линезолид) + Z + Cs + Pto. Дополнительно проводили физиолечение, ингаляции с дексаметазоном, диоксидином, с Cm. Патогенетическая терапия включала натрия тиосульфат, глутоксим, аевит, аскорбиновую кислоту.

Через 1 мес лечения по оптимизированной схеме, включающей Bq, отметили положительную динамику в виде значительного уменьшения полости распада, снижения перифокальной инфильтрации. Через 2 мес зарегистрировали в S6 правого легкого образование участка уплотнения легочной ткани, в структуре которого сохранялась уменьшенная полость с дренирующим брон-

Radiological examination as of May 26, 2015 revealed a destruction cavity sized $28.7 \times 42.9 \times 28$ mm along the dorsal surface in the lower right lobe S6 with nonuniform wall infiltration and content distribution. Bronchus with thickened walls approaches the cavity. Smaller destruction cavities are imaged as well: subpleural one along the medium axillary line sized $7 \times 7 \times 4.8$ mm and another subpleural one along the dorsal surface sized $12 \times 8 \times 5.5$ mm, also with infiltrated walls. Smaller destructions are recognized in foci in S6 and S8, multiple small and medium foci with pronounced perifocal infiltration are defined in S6, S8, S9, S10 on the right and S4 and S5 on the left (see Fig. 1).

The diagnosis was specified based on the results of clinical-radiological and laboratory examination as follows: infiltrative tuberculosis in the lower right lobe (S6) at destruction and dissemination stages (in S8–10 of the right lung and S4 and 5 of the left lung). Infiltrative tuberculosis of the right bronchus and trachea. MBT (+). BDR (H, R, S, Rb, Am, Km, Cm, PAS, Ofx, Mfx). In addition, bedaquiline (Bq) was prescribed, which made therapy regime as follows: Lfx + Bq + Lzd (linezolid) + Z + Cs + Pto. On top of that, physical therapy was performed, as well as inhalations with dexamethazone, dioxidine, and Cm. Pathogenetic therapy included sodium thiosulfate, glutoxim, aevit, and ascorbic acid.

After a month of treatment using the optimized regimen, which included Bq, positive dynamics was observed in the form of significant reduction of destruction cavity and perifocal infiltration. After two months, a hardening of pulmonary tissue was observed in S6 of the right lung, which contained the reduced cavity with a draining bronchus. After three months, check-up fiber-bronchoscopy revealed positive dynamics in the form of reduced inflammation phenomena of the bronchial tree mucosa. After six months of treatment, cavity closure occurred (Fig. 2).

Thus, comprehensive ethiopathogenetic therapy based on bedaquiline and linezolid proceeding from preserved sensitivity of the agent to them made it possible to achieve sputum negative state in patient after 2.5 weeks; cessation of bacterial excretion defined using bacterial inoculation on dense media after 1 month; reversal of respiratory system and specific changes in the tracheobronchial tree in 3 months; normalization of clinical laboratory indicators; significant resolution of focal infiltrative changes in S6, S8, S9, S10 of the right lung and S4 and S5 of the left lung; closure of the destruction cavity in S6 of the right lung.

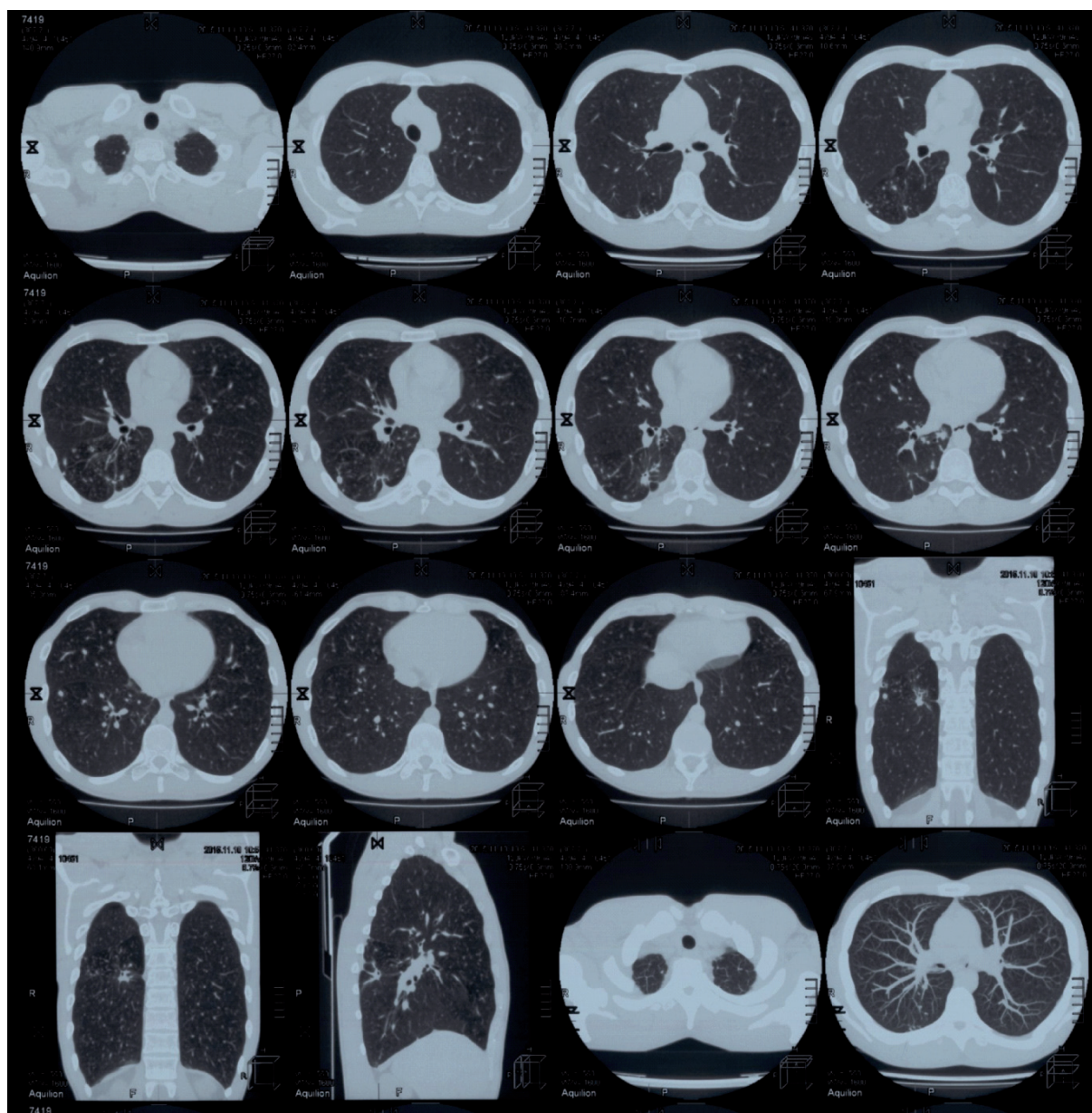


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма больного В. через 6 мес лечения: полости распада закрыты
Fig. 2. MSCT-image of patient V. after 6 months of treatment: destruction cavities are closed

хом. Через 3 мес при контрольной фибробронхоскопии отмечена положительная динамика, проявляющаяся уменьшением степени воспалительных явлений слизистой бронхиального дерева. Через 6 мес лечения произошло закрытие полости распада (рис. 2).

Таким образом, комплексное этиопатогенетическое лечение на основе бедаквилина, линезолида с учетом сохраненной чувствительности к ним возбудителя позволило добиться у пациента негативации мазка через 2,5 нед; прекращения бактериовыделения, выявленного методом посева на плотные среды через 1 мес; купирования

CONCLUSION

Relatively high treatment efficacy in pulmonary MDR tuberculosis patients was established in course of research. From our standpoint, it is explained by wide use of adequate chemotherapy regimens, which is associated with introduction of the order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 591 as of December 29, 2014, as well as adequate supply of antituberculosis drugs.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

респираторных симптомов и специфических изменений трахеобронхиального дерева в течение 3 мес; нормализации общеклинических лабораторных показателей; значительного рассасывания очагово-инфильтративных изменений в S6, S8, S9, S10 правого легкого и S4, S5 левого; закрытия полости распада в S6 правого легкого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлена достаточно высокая эффективность лечения

больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Это объясняется, на наш взгляд, широким использованием адекватных режимов химиотерапии, что связано с внедрением приказа МЗ РФ № 591 от 29. 12. 2014, а также достаточной обеспеченностью противотуберкулезными препаратами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO Global tuberculosis report 2015. URL: <https://www.slideshare.net/niRaj-bartaula/who-global-tuberculosis-report-2015>. Дата обращения: 20.01.2017.
2. WHO Global tuberculosis report 2013. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20615>. Дата обращения: 25.01.2017.
3. Tuberculosis. Fact sheet N°104 Reviewed March 2016. Key facts. URL: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>. Дата обращения: 02.02.2017.
4. WHO Fact sheet N°104, Reviewed March 2014. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>. Дата обращения: 30.01.2017.
5. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке // Туберкулез и болезни легких. 2005. Т. 82, № 6. С. 23–26.
6. Жукова И.И., Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т., Осадчий А.В. Туберкулез мочеполовой системы сегодня // Урология. 2013. № 1. С. 13–16.
7. Кульчавеня Е.В., Ковешникова Е.Ю., Жукова И.И. Клинико-эпидемиологические особенности современного туберкулезного спондилита // Туберкулез и болезни легких. 2013. Т. 90, № 1. С. 41–45.
8. Альховик О.И., Кульчавеня Е.В., Чередниченко А.Г. Некоторые факторы естественной устойчивости человека к туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91, № 5. С. 22–25.
9. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Эффективность уро-ваксома при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовой системы // Урология. 2011. № 4. С. 7–11.
10. Kulchavenya E. Best practice in the diagnosis and management of urogenital tuberculosis // Ther. Adv. Urol. 2013 Jun. 5(3). P. 143–151. doi: 10.1177/1756287213476128.
11. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В. Туберкулез мочевого пузыря: диагностика и лечение // Урология. 2006. № 3. С. 61–65.
12. Нечаева О.Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России // Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91, № 6. С. 9–16.
13. Сафарян М. Д., Николаян Л. Т., Азизян Н. Г. Клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Республике Армения // Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91, № 6. С. 22–24.
14. Касаева Т.Ч., Габбасова Л.А., Москалев А.А. и др. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/

REFERENCES

1. WHO Global tuberculosis report 2015. Retrieved January 20, 2017, from <https://www.slideshare.net/niRaj-bartaula/who-global-tuberculosis-report-2015>.
2. WHO Global tuberculosis report 2013. Retrieved January 25, 2017, from <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20615>.
3. Tuberculosis. Fact sheet N°104 Reviewed March 2016. Key facts. Retrieved February 2, 2017 from <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
4. WHO Fact sheet N°104, Reviewed March 2014. Retrieved January 30, 2017 from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
5. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T. (2015). Tuberculosis with extrathoracic localization in Siberia and Russian Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 82, 6, 23–26. In Russ.
6. Zhukova I.I., Kulchavenya E.V., Kholtochin D.P., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T., Osadchy A.V. (2013). Genitourinary tuberculosis today. *Urology*, 1, 13–16.
7. Kulchavenya E.V., Koveshnikova E.Yu., Zhukova I.I. (2013). Clinical-epidemiological peculiarities of the present tuberculous spondylitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 90, 1, 41–45. In Russ.
8. Al'khovik O.I., Kulchavenya E.V., Cherednichenko A.G. (2014). Certain factors of natural resistance to tuberculosis infection in humans. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 91, 5, 22–25. In Russ.
9. Kulchavenya E.V., Breusov A.A. (2011). Uro-vaxom efficacy for recurring infectious inflammatory genitourinary diseases. *Urology*, 4, 7–11. In Russ.
10. Kulchavenya E. (2013). Best practice in the diagnosis and management of urogenital tuberculosis. *Ther. Adv. Urol.*, 5, 3, 143–151. doi: 10.1177/1756287213476128.
11. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V. (2006). Tuberculosis of the urinary bladder: diagnosis and treatment. *Urology*, 3, 61–65.
12. Nechaeva O.B. (2014). Tuberculosis and HIV-infection situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 91, 6, 9–16. In Russ.
13. Safaryan M.D., Nikolayan L.T., Azizyan N.G. (2014). Clinical picture, diagnostics and therapy of tuberculosis in HIV-infected patients in the Republic of Armenia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 91, 6, 22–24. In Russ.
14. Kasayeva T.Ch., Gabbasova L.A., Moskalev A.A. et al. (2015). *Tuberculosis in the Russian Federation*,

- 2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2015. 312 с.
15. Цыбикова Э.Б., Владимиров А.В. Анализ смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в субъектах Российской Федерации с использованием матрицы // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 12. С. 37–43.
 16. Horo K., N'Guessan R., Koffi M. O. et al. Use of the Xpert® MTB/RIF test in routine screening of new cases of pulmonary tuberculosis in an endemic area // Rev Mal Respir. 2017 Sep. 34(7). P. 749–757. doi:10.1016/j.rmr.2016.10.874.
 17. Lyon S.M., Rossman M.D. Pulmonary tuberculosis // Microbiol. Spectr. 2017 Jan. (5)1. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016
 18. Walters E., van der Zalm M.M., Palmer M. et al. Xpert MTB/RIF on stool is useful for the rapid diagnosis of tuberculosis in young children with severe pulmonary disease // Pediatr. Infect. Dis. J. 2017 Jan 31. doi: 10.1097/INF.0000000000001563.
 19. Jamil S.M., Oren E., Garrison G.W. et al. Diagnosis of tuberculosis in adults and children // Ann. Am. Thorac. Soc. 2017 Feb. 14(2). P. 275–278. doi: 10.1513/AnnalsATS.201608-636CME.
 - 2012/2013/2014. Analytical survey of statistical indicators used in the Russian Federation and the World. Moscow, 312 p.
 15. Tsybikova E.B., Vladimirov A.V. (2015). The analysis of tuberculosis and HIV-infection mortality in territorial entities of the Russian Federation with using matrix. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 12, 37–43.
 16. Horo K., N'Guessan R., Koffi M. O. et al. (2017, Jan). Use of the Xpert® MTB/RIF test in routine screening of new cases of lung tuberculosis in an endemic area. *Rev Mal Respir.*, 34, 7, 749–757. doi:10.1016/j.rmr.2016.10.874.
 17. Lyon S.M., Rossman M.D. (2017, Jan). Pulmonary tuberculosis. *Microbiol. Spectr.*, 5, 1. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016.
 18. Walters E., van der Zalm M.M., Palmer M. et al. (2017, Jan 31). Xpert MTB/RIF on stool is useful for the rapid diagnosis of tuberculosis in young children with severe pulmonary disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* doi: 10.1097/INF.0000000000001563.
 19. Jamil S.M., Oren E., Garrison G.W. et al. (2017, Feb). Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 14, 2, 275–278. doi: 10.1513/AnnalsATS.201608-636CME.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мышкова Елена Павловна — и. о. заведующего 2-м легочно-туберкулезным отделением ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России.

Жукова Елена Михайловна — д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России.

Рейхруд Татьяна Анатольевна — заведующий 2-м легочно-туберкулезным отделением ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России.

Алексеева Татьяна Викторовна — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России; ассистент кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Баранчукова Анжелика Анатольевна — канд. мед. наук, врач ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России; ассистент кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Мышкова Е.П., Жукова Е.М., Рейхруд Т.А., Алексеева Т.В., Баранчукова А.А. Результаты стационарного лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Journal of Siberian Medical Sciences. 2018. № 1. С. 65–74.

ABOUT THE AUTHORS

Myshkova Elena Pavlovna — Deputy Head of the 2nd Pulmonary-Tuberculosis Department at Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis.

Zhukova Elena Mikhailovna — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher at Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis.

Reikhrud Tatyana Anatol'evna — Head of the 2nd Pulmonary-Tuberculosis Department at Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis.

Alekseeva Tatyana Viktorovna — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis; Teaching Assistant of Tuberculosis Department at Novosibirsk State Medical University.

Baranchukova Anzhelika Anatol'evna — Candidate of Medical Sciences, Doctor at Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis; Teaching Assistant of Tuberculosis Department at Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Myshkova E.P., Zhukova E.M., Reikhrud T.A., Alekseeva T.V., Baranchukova A.A. (2018). Indoor treatment results in pulmonary multi-drug resistance tuberculosis patients. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 65–74.