

УДК 616.24-002.5:579.252.55-08

А.Г. ИСАЕВА, А.Я. АБУБАКИРОВ, Х.М. ДАУТОВА, Т.С. АЗИЗБЕКОВ, К.К. КУЗЕРБАЕВА,  
Н.С. ОРЫНБАСАРОВА, О.Б. КАСАБАЕВА, М.М. СЕЙСЕНОВА, А.З. АХАНОВА,  
А. ЕРБОЛКЫЗЫ, С.И. КОКЫБАЕВА, М. АХМЕТКЫЗЫ

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

## НОВОЕ РЕШЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ (случай из практики)

*На клиническом примере продемонстрирована эффективность использования нового противотуберкулезного препарата Линезолид в терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза. Препарат способствует клиническому улучшению и прекращению бактериовыделения в более короткие сроки, приводит к инволюции специфических изменений в легочной ткани, что позволяет добиться стабилизации процесса у больных туберкулезом с подтвержденной широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и увеличивает шансы пациентов на положительный прогноз.*

**Ключевые слова:** туберкулез, лечение, Линезолид, широкая лекарственная устойчивость.

По данным четвертого глобального отчета Всемирной организации здравоохранения многие регионы мира столкнулись с эндемией или эпидемией резистентного к лекарственным препаратам туберкулеза. Согласно данным отчетам ВОЗ в 2003 году число больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью (ЛУ) в мире составило примерно 458 тыс. [1]. Большую проблему среди лекарственно-резистентных форм составляет туберкулез с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной (ШЛУ) устойчивостью возбудителя. По итогам 2013-2014 гг. заболеваемость МЛУ ТБ в Республике Казахстан составила 11,8 и 12,2 на 100 тыс. населения соответственно. Распространенность за 2014 г. составила 59,8 на 100 тыс. населения, смертность за 2014 г. составила 4,9 на 100 тыс. населения. Эффективность лечения этой группы пациентов в России около 48%, в Республике Казахстан (когорта за 2012 г.) - 73,5% [2, 3]. По данным Глобального отчета ВОЗ, Казахстан является одной из 22 стран с высоким уровнем МЛУ ТБ (рис. 1).

Так показатель первичной МЛУ ТБ составила за 2014 год более 50% из общего числа больных с зарегистрированной ЛУ.

С 2000 года в стране начато внедрение Программы DOTS-plus, которая из пилотных проектов распространилась на всю территорию страны (рис. 2).

В стране обеспечение противотуберкулезными препаратами резервного ряда достаточное. За 2014 год лечением в режиме DOTS-plus охвачилось 93,2% больных с МЛУ ТБ и 93,2% больных с ШЛУ ТБ.

Цель исследования - оценить эффективность химиотерапии у больного с ШЛУ ТБ.

Проведено ретроспективное исследование одного случая туберкулеза с ШЛУ МБТ у проходивший лечение в Национальном центре проблем туберкулеза РК за период 2013-2014 гг. На клиническом примере продемонстрирована эффективность использования нового противотуберкулезного препарата Линезолид в терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

**Больная Б., 51 год**, поступила на лечение 06.2015 г., ист. болезни №734.

В анамнезе: жительница города, образование среднее. Вредных привычек нет. Страдает сахарным диабетом с 2008 г. Выявлена при профилактическом осмотре при ежегодной ФГ в апреле 2015 г. Дообследована в районном ПТД, где в мокроте обнаружены МБТ. При исследовании мокроты методом Хайн-тест на чувствительность МБТ к химиопрепаратам выявлена

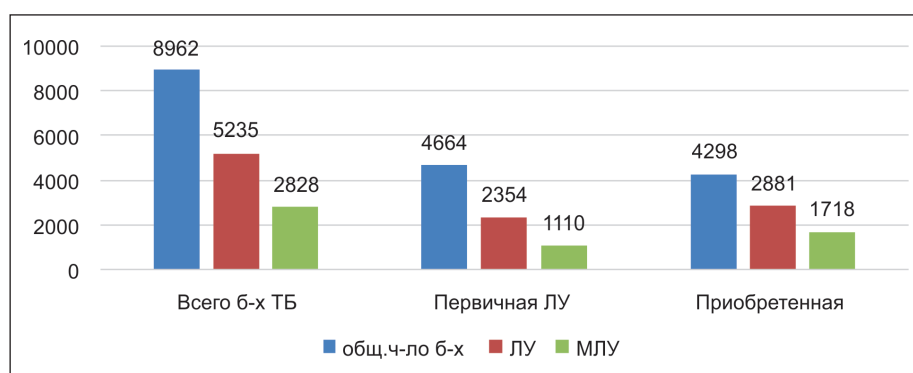


Рисунок 1 - Лекарственная устойчивость (первичная и приобретенная) за 2014 г. в Казахстане (абс.ч.)

**Контакты:** Исаева Амангуль Габдулхакимовна, доцент кафедры фтизиопульмонологии, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел.: +7 (727) 291-06-87, +7 701 573 0448, +7 707 346 1215, e-mail: issa.1813@mail.ru

**Contacts:** Amangul Gabdulhakimovna Isayeva, Associate Professor of the Department of Phthisiopulmonology Kazakh national medical university n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Ph.: +7 (727) 291-06-87, +7 701 573 0448, +7 707 346 1215, e-mail: issa.1813@mail.ru

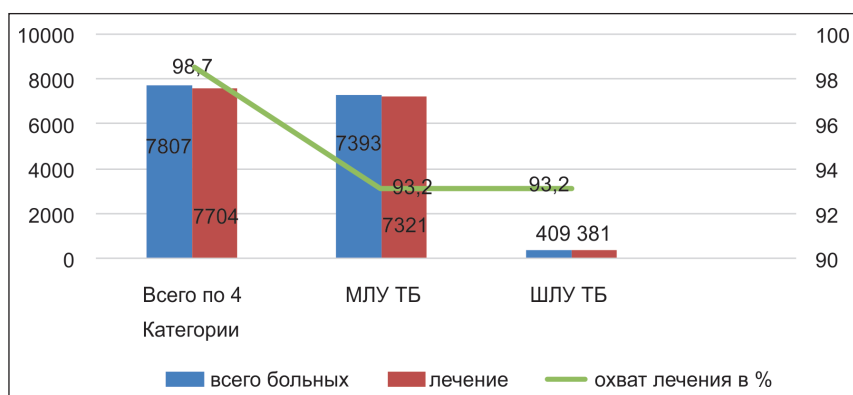


Рисунок 2 - Охват лечением больных с лекарственной устойчивостью в Казахстане за 2014 г.

устойчивость к H, R-МЛУ МБТ. Пациентка в июне 2015 года привлечена к стационарному лечению в НЦПТ РК.

На момент поступления больная предъявляла жалобы на кашель со слизисто-гнойной мокротой, умеренную слабость, одышку при физической нагрузке, потливость в ночное время.

Объективный статус при поступлении: состояние относительно удовлетворительное. Пониженного питания. Выявлены увеличенные подмышечные лимфоузлы до 1 см в диаметре, подвижные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Надключичные ямки выражены. Со стороны органов дыхания: перкуторно легочный звук с коробочным оттенком на верхушке правого легкого, аускультативно на верхушке правого легкого амфорическое дыхание, единичные среднепузырчатые хрипы. ЧДД 20 в минуту. По остальным органам и системам без видимой патологии. В общем анализе крови от 17.06.15 г.: лейкоциты до  $9,4 \times 10^9/\text{л}$ , ускоренное СОЭ до 46 мм/час, остальные параметры в пределах нормы. Исследование ФВД: ДН1 по рестриктивному типу.

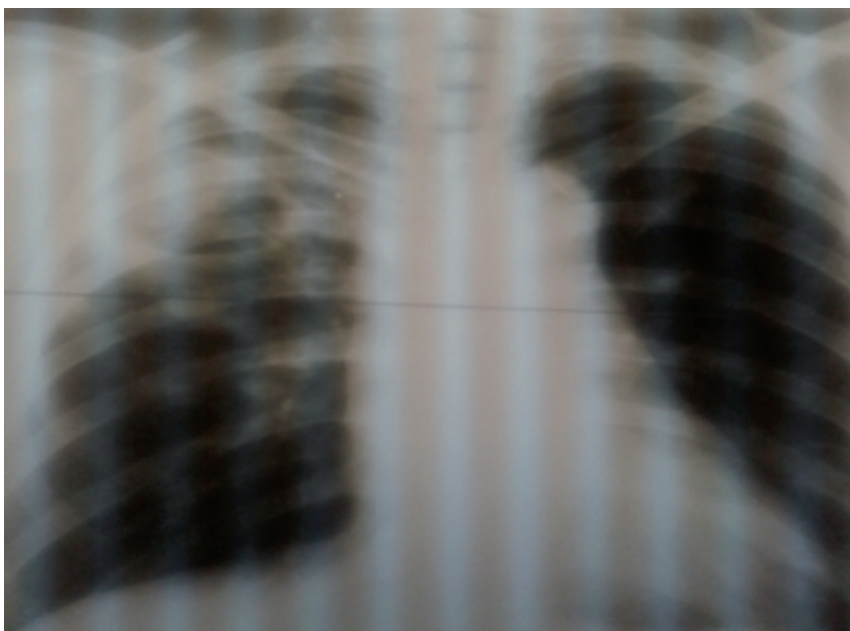


Рисунок 3 - Обзорная рентгенограмма грудной клетки больной Б. при поступлении

Рентгенологические исследования: на обзорной рентгенограмме грудной клетки от 17.06.2015 г. (при поступлении) верхняя доля правого легкого инфильтрирована, в проекции S2 на фоне высокой интенсивности определяется каверна овальной формы 3,5×2,5 см, в нижележащей легочной ткани S3 очаговые тени. Заключение: инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада S3 и обсеменения (рис. 3).

Бактериологические исследования мокроты: методом микроскопии от 16-16-17.06.15 г. микобактерии туберкулеза (МБТ) обнаружены - 3+3+2+.

Культуральные методы исследования – методом ВАСТЕС от 16-16-17.06.15 г. МБТ выявлены - 3+3+3+, определена устойчивость к противотуберкулезным препаратам изониазид (H), рифампицин (R), стрептомицин (S), E (этамбутол), Cm (капреомицин), Am (амикацин), офлоксацин (Ofx) и сохранена чувствительность к двум препаратам: пипразинамид (Z), этионамид (Eto). Посев на среду Левенштейна – Йенсена от 16-16-17.06.15 г. позволил обнаружить МБТ 3+3+3+, при этом определена устойчивость к CmAmOfxEto, канамицину (Km), цикloserину (Cs), сохранена чувствительность к парааминосалициловой кислоте (PAS). Учитывая данные анамнеза, объективного осмотра, инструментальных и лабораторных методов исследования, поставлен диагноз: Инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада S3 и обсеменения МБТ(+) МЛУ TB. В соответствии с современными подходами назначено лечение по 4 режиму химиотерапии: 8-12 Cm + Lfx + Pto + Cs + Z + E + PAS/12 Lfx + Pto + Cs + PAS. Через 1 месяц комплексной химиотерапии отмечена торпидная клиничко-лабораторная динамика. Симптомы интоксикации сохраняются. В общем анализе

крови от 17.07.15 г. - лейкоциты до  $9,4 \times 10^9/\text{л}$ , ускоренное СОЭ до 48 мм/час. При исследовании ФВД – ДН2, смешанный тип с преобладанием рестриктивных изменений. Обильное бактериовыделение при исследовании мокроты методом микроскопии продолжается. В июле 2015 г. получены результаты посева мокроты на чувствительность МБТ к антибактериальным препаратам, и установлено расширение спектра лекарственной устойчивости еще и к K, Of, Cm. По данным теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) констатирована ШЛУ. Схема лечения скорректирована. Назначена схема лечения: 12-15 Cm + Mfx (моксиофлоксацин) + Pto + Cs + PAS + Amx-Clv (амоксиклав) + Clr (кларитромицин) + линезолид + E (этамбутол)/ 18-21 Mfx + Cs + Pto + PAS + Amx-Clv + Clr + E.

После подключения в терапию

Таблица 1 - Положительная динамика лабораторных показателей

До подключения линезолида	Через 1 месяц после подключения линезолида
В общем анализе крови от 17.07.15 г.: лейкоциты до $9,4 \times 10^9/\text{л}$ , ускоренное СОЭ до 48 мм/час, остальные параметры в пределах нормы	В общем анализе крови от 17.08.15 г.: лейкоциты до $5,4 \times 10^9/\text{л}$ , ускоренное СОЭ до 24 мм/час, остальные параметры в пределах нормы
Исследование ФВД: ДН1 по рестриктивному типу	Снижение ВСЛ по рестриктивному типу, легкой степени
Мокрота на МБТ микроскопией 16-17.07.15 г. - 2+, 1+	Мокрота на МБТ микроскопией 13-14.08.15 г.- отр, отр, 14-15.09.15 г.- отр, отр, 13-14.10.15 г.- отр, отр.
Мокрота на МБТ посевом 16-17.07.15 г. 3+3+ .	Мокрота на МБТ посевом 14.08.15 г. 1+отр.

линезолида отмечалась положительная динамика в клиническом состоянии: значительное уменьшение симптомов интоксикации, кашля, повышение аппетита, улучшение самочувствия, прибавка в весе на 4 кг (табл. 1).

Рентгенодинамика также была положительной через 2 месяца после подключения к терапии линезолидом. На контрольной рентгенограмме грудной клетки отмечалось рассасывание инфильтрации вокруг полости распада S2, очаги уплотнились. Слева легкое прозрачное. Синусы свободные (рис. 4).

В связи со стабилизацией туберкулезного процесса больной с диагнозом: Инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада S3 и обсеменения, МБТ(+), ШЛУ ТБ (СmAmKmOfxEtoCs), 4 категория. Новый случай. В настоящее время больная получает терапию в условиях санатория. Клинико-рентгенологическая картина стабильна на протяжении 5 месяцев. Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что добавление в схему противотуберкулезной терапии препарата Линезолид способствует клиническому улучшению и прекращению бактериовыделения в достаточно короткие сроки, приводит

к инволюции специфических изменений в легочной ткани, что позволяет добиться стабилизации процесса у больных туберкулезом с подтвержденной ШЛУ возбудителя и увеличивает шансы пациентов на положительный витальный и социальный прогноз.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Республике Казахстан. – Алматы, 2015. – 38 с.

2 Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Кучерявая Д.А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №12. – С. 40-49

3 Стерликов С.А., Тестов В.В. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2014. - №3. – С. 12-17

#### REFERENCES

1 *Analytical review of statistical indicators used in the Republic of Kazakhstan* [Analytical review of statistical indicators used in the Republic of Kazakhstan]. Almaty; 2015. P. 38

2 Nechaeva OB, Skachkova EI, Kucheryavaya DA. Monitoring of tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni legkikh* =

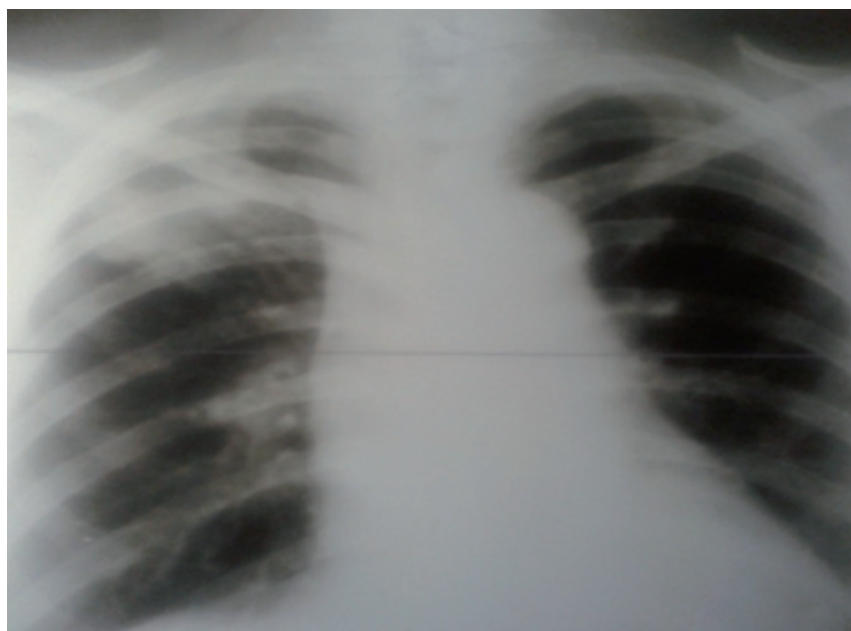


Рисунок 4 - Обзорная рентгенограмма грудной клетки больной Б. через 2 месяца терапии линезолидом

*Tuberculosis and lung diseases.* 2013;12:40-9 (In Russ.)

3 Sterlikov SA, Testov VV. The effectiveness of treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis, registered in 2010. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases.* 2014;3:12-7 (In Russ.)

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

А.Г. ИСАЕВА, А.Я. АБУБАКИРОВ, Х.М. ДАУТОВА,  
Т.С. АЗИЗБЕКОВ, Қ.Қ. КУЗЕРБАЕВА,  
Н.С. ОРЫНБАСАРОВА, О.Б. ҚАСАБАЕВА,  
М.М. СЕЙСЕНОВА, А.З. АХАНОВА, Ә. ЕРБОЛҚЫЗЫ,  
С.І. ҚОҚЫБАЕВА, М. АХМЕТҚЫЗЫ

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.

#### ДӘРІЛЕРГЕ АУҚЫМДЫ ТӨЗІМДІ ТУБЕРКУЛЕЗДІ ЕМДЕУДЕГІ ЖАҢА ШЕШІМДЕРІ (практикада орын алған жағдай)

Дәріге төзімді туберкулездің жаңа туберкулезге қарсы Линезолід препаратымен емдеу тәсілі таныстырылып отыр. Препараттың науқастың клиникалық жақсаруына, микобактерияны шығаруын тоқтатуға, өкпе тініндегі спецификалық өзгерістерінің инволюциясына тез арада әкеледі. Дәріге

ауқымды төзімді туберкулезге шалдыққан науқастың үрдісінің өршуін тоқтатып, пациенттің өмір сүру сапасын жоғарлатады.

**Негізгі сөздер:** туберкулез, емі, Линезолід, дәріге ауқымды төзімділік.

#### SUMMARY

A.G. ISSAYEVA, A.Ya. ABUBAKIROV, Kh.M. DAUTOVA,  
T.S. AZIZBEKOV, K.K. KUZERBAYEVA,  
N.S. ORYNBASSAROVA, O.B. KASSABAYEVA,  
M.M. SEISSENOVA, A.Z. AKHANOVA, A. YERBOLKYZY,  
S.E. KOKYBAYEVA, M. AKHMETKYZY

Kazakh national medical university n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

#### NEW SOLUTION IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS WITH A BROAD DRUG RESISTANCE (case from practice)

A clinical practice demonstrated the efficiency of the use of a new antitubercular drug "Linezolid" in the therapy of drug-resistant tuberculosis. The drug enables the clinical improvement and stopping the bacterioexcretion in shorter terms, leads to involution of specific changes in lung tissue, which allows achieving process stabilization at tuberculosis patients with proved broad drug resistance of the activator and increase the chances of the patients for positive prognosis.

**Key words:** tuberculosis, treatment, Linezolid, broad drug resistance.

Для ссылки: Исаяева А.Г., Абубакиров А.Я., Даутова Х.М., Азизбеков Т.С., Кузержбаева К.К., Орынбасарова Н.С., Касабаева О.Б., Сейсенова М.М., Аханова А.З., Ерболкызы А., Кокыбаева С.И., Ахметкызы М. Новое решение в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (случай из практики) // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – No 3 (177). – P. 69-72

Статья поступила в редакцию 08.02.2017 г.

Статья принята в печать 13.03.2017 г.