

ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (клиническое наблюдение)

**ШУМЛЯЕВА Т.М., КОЛОМОЙЦЕВА Ю.В.,
ФРОЛОВА И.П., ПЕРЕДЕРИЙ О.Е.,
КРАВЦОВА Л.Н.**

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Проблема химиорезистентности возбудителя туберкулеза затрагивает детей и подростков

Это понятие включает множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) и широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ) или расширенную резистентность туберкулеза (РРТБ)

Проблемы в детской фтизиатрии:

- трудность выделения культуры и определения спектра лекарственной устойчивости у детей раннего возраста**
- невозможность достоверно установить контакт с источником инфекции**
- ограничение применения противотуберкулезных препаратов**

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Европейский регион (данные ВОЗ, 2019г)

Число детей с МЛУ-ТБ составляет 16% случаев от общего числа детей с туберкулезом

14,1% детей инфицировано штаммом МБТ с МЛУ

Больные МЛУ-ТБ составляют 19% от впервые выявленных и 55% ранее леченных больных

ШЛУ или РРТБ - устойчивость возбудителя туберкулеза к препаратам 1 и 2 линии, связана с МЛУ ТБ

Значение этих показателей не совпадает по странам и регионам

По прогнозам ВОЗ 10% от всех случаев МЛУ-ТБ в мире составляют больные ШЛУ ТБ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Лечение МЛУ- и ШЛУ-ТБ занимает больше времени, чем лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза, и требует использования противотуберкулезных препаратов второй линии

У 39% больных детей с МЛУ-ТБ заболевание сочетается с ВИЧ-инфекцией

Охват лечением ТБ у ВИЧ-инфицированных детей в Европейском регионе возрастом от 0 до 4 лет - 32,1%, от 5 до 14 лет - 58,4%

У детей с ВИЧ-инфекцией, не получавших антиретровирусную терапию (АРТ), успешный исход лечения составляет 56%, тогда как дети, которым противотуберкулезную химиотерапию проводили на фоне АРТ, выздоравливают в 82% случаев (экспертная оценка ВОЗ)

Хороший клинический ответ на терапию у большинства детей с МЛУ-ТБ подчеркивает важность проведения АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов детского возраста

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Р., 10 лет, поступил на лечение в Республиканскую клиническую туберкулезную больницу (РКТБ г. Донецка) в марте 2018 г.

Мать умерла 2,5 года назад от туберкулеза с расширенной резистентностью возбудителя

Мальчик - сирота (причина смерти отца неизвестна), проживает с бабушкой

Привит БЦЖ в 2-месячном возрасте, рубчик - 3 мм

**Реакции Манту с 2 ТЕ: положительные с апреля 2016 г - 10мм
Состоит на ДУ у фтизиатра состоял по поводу туб.контакта с матерью, получал химиопрофилактическое лечение.**

ВИЧ-инфекция выявлена 21.03.18 г., с 23.04.18 получает АРТ (ламивудин/ зидовудин/эфавиренц)

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- **Заболел остро в феврале 2018 г (температура тела повышалась до 40,0° С)**
- **Пролечен по поводу ОРВИ, отита в стационаре. Лечение было неэффективным**
- **На фоне интоксикации обследован рентгенологически, выявлено расширение верхнего и среднего средостения**
- **Находился на обследовании в гематологическом отделении, подозревалось лимфопролиферативное заболевание. Диагноз не подтвержден**
- **Консультирован фтизиатром, 21.03.2018 г взята мокрота на исследование, выявлены кислотоустойчивые бактерии (КУБ), молекулярно-генетическим методом (Gene Xpert MTB/ RIF) обнаружены МБТ, устойчивые к рифампицину**

ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ

- **Объективно: АД 120/80мм.рт.ст, ЧСС-115 в мин , ЧД-24 в мин, Т-37,1° С.**
- **Общее состояние средней тяжести за счет интоксикационного синдрома. Пониженного питания, кожные покровы бледные, подкожно-жировой слой истончен, кожа сухая.**
- **Пальпируются мелкие плотные периферические лимфатические узлы: заднешейные, надключичные, кубитальные**
- **Над легкими- перкуторно ясный легочной звук, аускультативно – на фоне жесткого дыхания непостоянные среднепузырчатые хрипы в межлопаточной области**
- **Сердечная деятельность – без особенностей**
- **Живот мягкий, печень+4см, селезенка +2,5см**

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ

**В клиническом анализе крови: анемия - Hb 116,1 г/л,
ускоренная СОЭ - 64мм/ч**

**В биохимическом анализе крови определялось
незначительное повышение трансаминаз: АСТ-11,4, АЛТ-13,5
(N-11,3U/l)**

**Иммунологическое обследование: содержание CD4-
лимфоцитов составляло 24 кл/мкл (2%)**

Проба Манту с 2ТЕ - гиперемия 3 мм

**При исследовании мазка из промывных вод желудка
микроскопическим методом КУБ не выявлены**

**Анализ мокроты методом Gene Xpert MTB/ RIF выявил ДНК
МБТ с устойчивостью к рифампицину**

**При посеве на питательные среды получен рост культуры
МБТ**

РЕНТГЕНГРАММА ОГК ПАЦИЕНТА Р. В МАРТЕ 2018 г (+ СКТ ОГК)

В верхней доле левого и в верхней и средней долях правого легкого – усиление легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов, снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» (гиповентиляция)

Корни и средостение расширены за счет конгломератов увеличенных лимфоузлов: парааортальных до 33x23мм, паратрахеальных и бифуркационных - до 20мм, в подмышечных зонах до 11x7 и 15x9 мм.

Бронхи в корнях легких сужены, деформированы



Через три недели после поступления в противотуберкулезное отделение осмотрен педиатром Республиканского центра СПИДа

Диагноз: ВИЧ-инфекция 4 клиническая стадия, персистирующая генерализованная лимфаденопатия. Иммуносупрессия тяжелой степени

Назначена АРТ (ламивудин/зидовудин,эфавиренц)

Консилиум РКТБ по лечению химиорезистентного туберкулеза (ХРТБ-консилиум) установил

Диагноз: риск мультirezистентного туберкулеза: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, туберкулезный эндобронхит, расширенная резистентность по контакту с матерью

Начато лечение в соответствии с данными ПЦР противотуберкулезными препаратами 2-го ряда (пиразинамид, канамицин, левофлоксацин, этионамид, циклосерин)

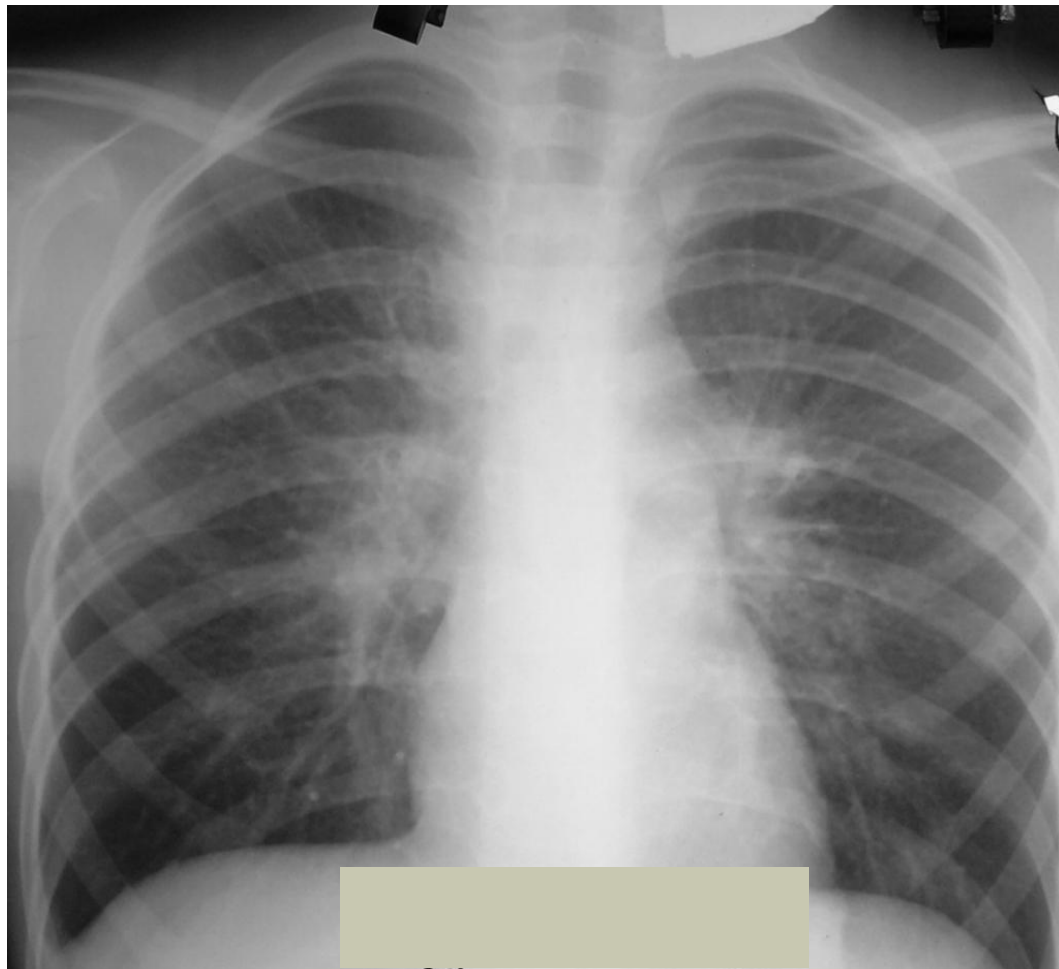
Получены данные спектра чувствительности МБТ матери, терапия изменена на пиразинамид, капреомицин, моксифлоксацин, этионамид, циклосерин, ПАСК

РЕНТГЕНОГРАММА ОГК ПАЦИЕНТА Р., ЧЕРЕЗ 2 МЕСЯЦА ЛЕЧЕНИЯ В РКТБ

**Рентгенологически:
уменьшение лимфоузлов
в корнях легких**

**На 2-м месяце лечения
получен ТЛЧ ребенка,
выявлена собственная
устойчивость МБТ
больного к изониазиду,
рифампицину,
этамбутолу,
стрептомицину,
пиразинамиду,
офлоксацину**

**Лечение продолжено по
прежнему режиму.**



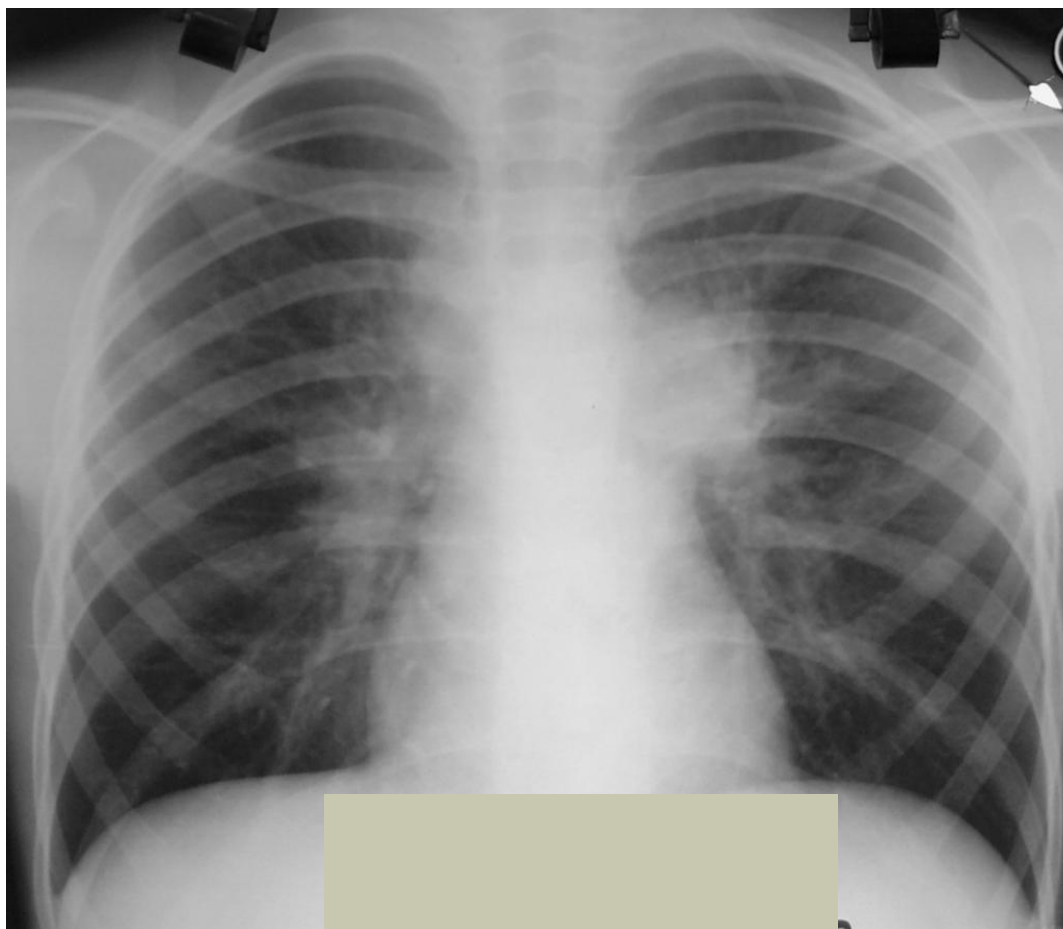
РЕНТГЕНОГРАММА ОГК ПАЦИЕНТА Р., ЧЕРЕЗ 5 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ В РКТБ

Еще через три месяца приема препаратов в прежнем режиме

(всего получил к тому времени 150 Доз)

отмечена отрицательная рентгенологическая динамика: увеличение лимфоузлов в корнях и средостении по сравнению с маем 2018 г

Абациллирован по мазку

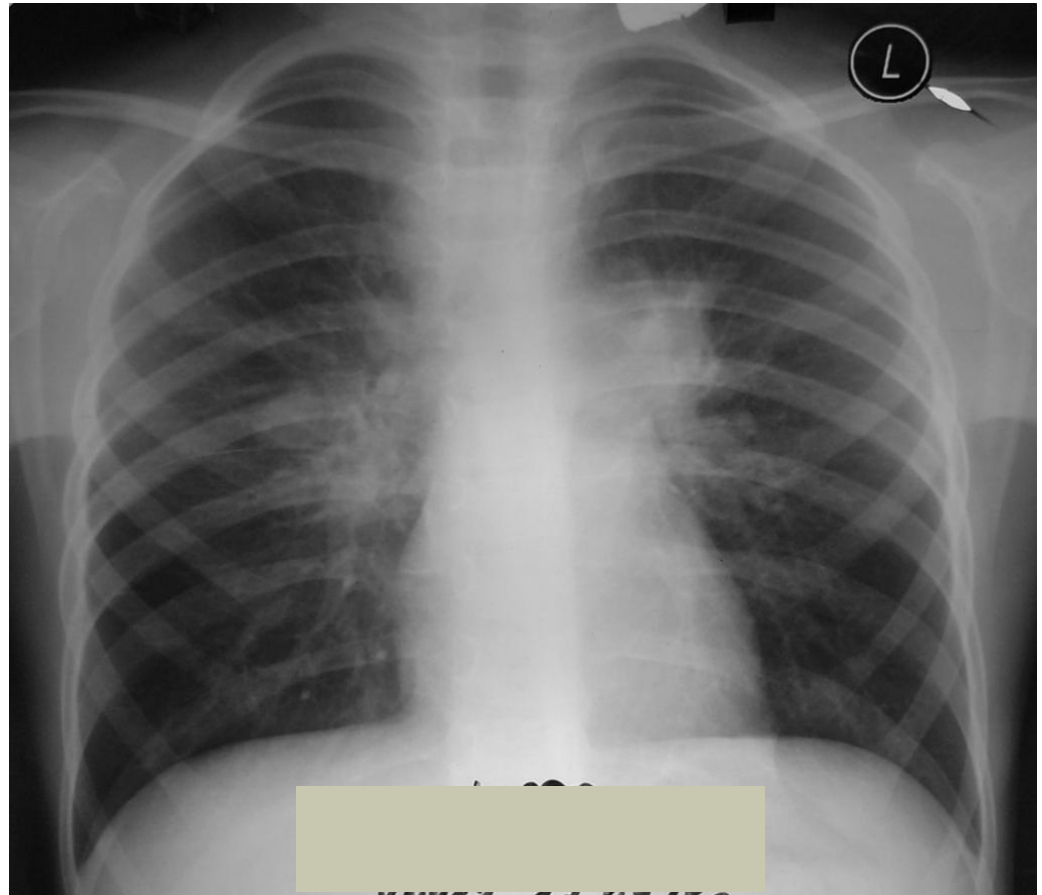


РЕНТГЕНОГРАММА ОГК ПАЦИЕНТА Р., ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ В РКТБ

Еще через месяц приема препаратов рентгенологически определялось появление ателектатически-воспалительных изменений в верхней доле правого легкого

Иммунологические показатели улучшились: количество CD4 клеток увеличилось до 72 кл/мкл

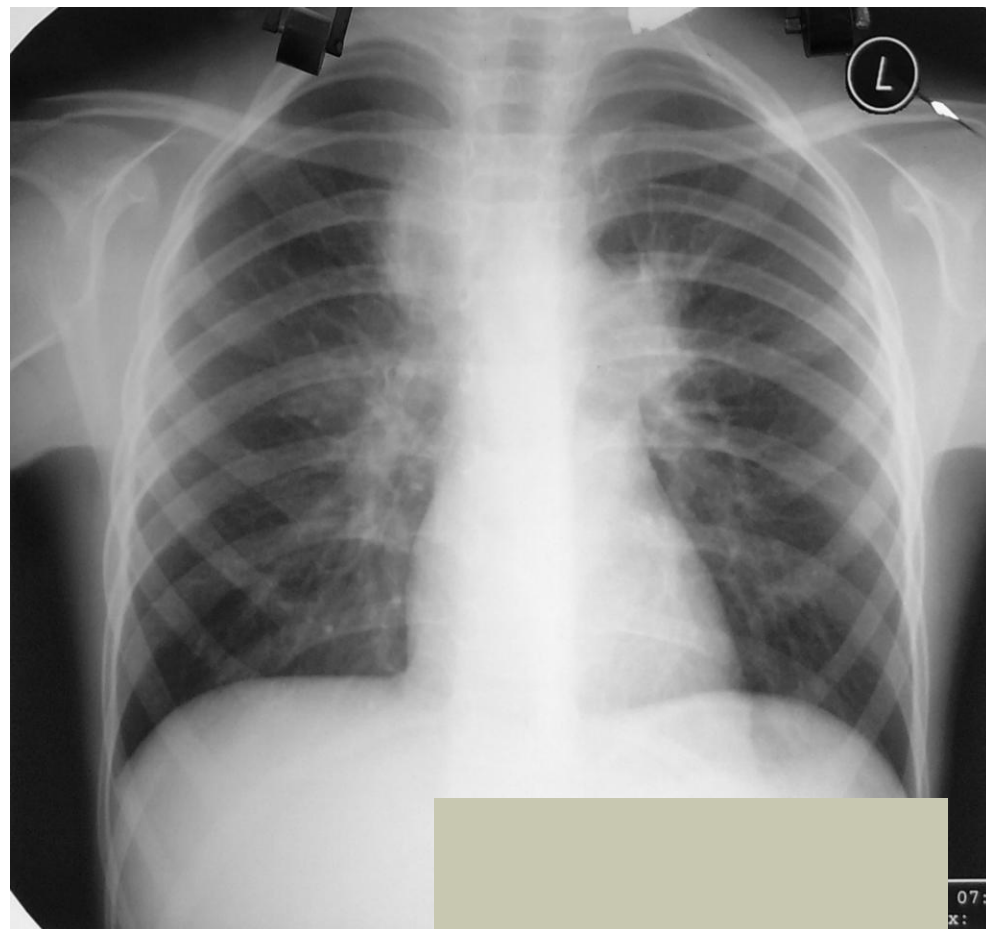
Решением ХРТБ-консилиума противотуберкулезная терапия усилена линезолидом и кларитромицином



РЕНТГЕНОГРАММА ОГК ПАЦИЕНТА Р., ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ЛЕЧЕНИЯ ПО УСИЛЕННОМУ РЕЖИМУ

**Через 90 доз приема
препаратов по новому
режиму стала
наблюдаться
положительная клиничко-
рентгенологическая
динамика**

**Рентгенологически
определялось уменьшение
лимфоузлов в левом
корне с разрешением
гиповентиляции в верхней
доле правого легкого,
уплотнение лимфоузлов в
правом корне. Однако
отмечалось значительное
увеличение лимфоузлов
паратрахеальной группы
справа**



ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Всего в отделении ребенок получил 330 суточных доз противотуберкулезных препаратов: пять месяцев 6 препаратов (пиразинамид, капреомицин, моксифлоксацин, этионамид, циклосерин, ПАСК) и шесть месяцев - 8 препаратов по усиленному режиму с добавлением линезолида и кларитромицина

На 12-м месяце пребывания в стационаре переведен в фазу долечивания (поддерживающая фаза – ПФ). Количество СД4-лимфоцитов на тот момент увеличилось до 130кл./мкл (12,9%)

Лечение продолжил 7 препаратами: вначале отменен капреомицин, еще через 2 месяца отменен кларитромицин

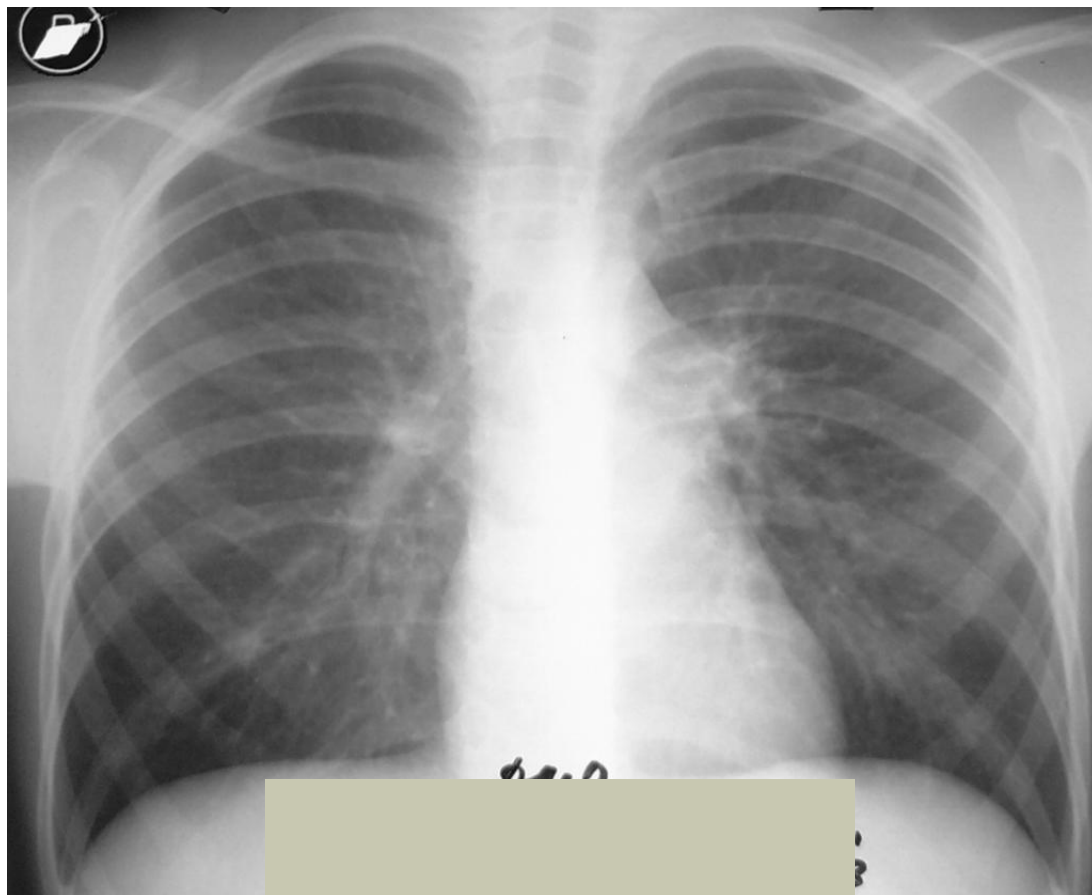
Переносимость лечения была удовлетворительной, определялась дальнейшая выраженная положительная клинико-рентгенологическая динамика. На 7 месяце лечения прекратилось бактериовыделение методом посева.

РЕНТГЕНОГРАММА ОГК ПАЦИЕНТА Р., ЧЕРЕЗ 17 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ В РКТБ

**Обзорная
рентгенограмма органов
грудной клетки от 15
августа 2019г.**

**Определяется динамика
значительного
уменьшения
лимфоузлов
паратрахеально,
парааортально и в
корнях легких**

**Уровень СД4-
лимфоцитов - 142кл/мкл
(11,6%), вирусная
нагрузка <40 РНК-
копий/мл**

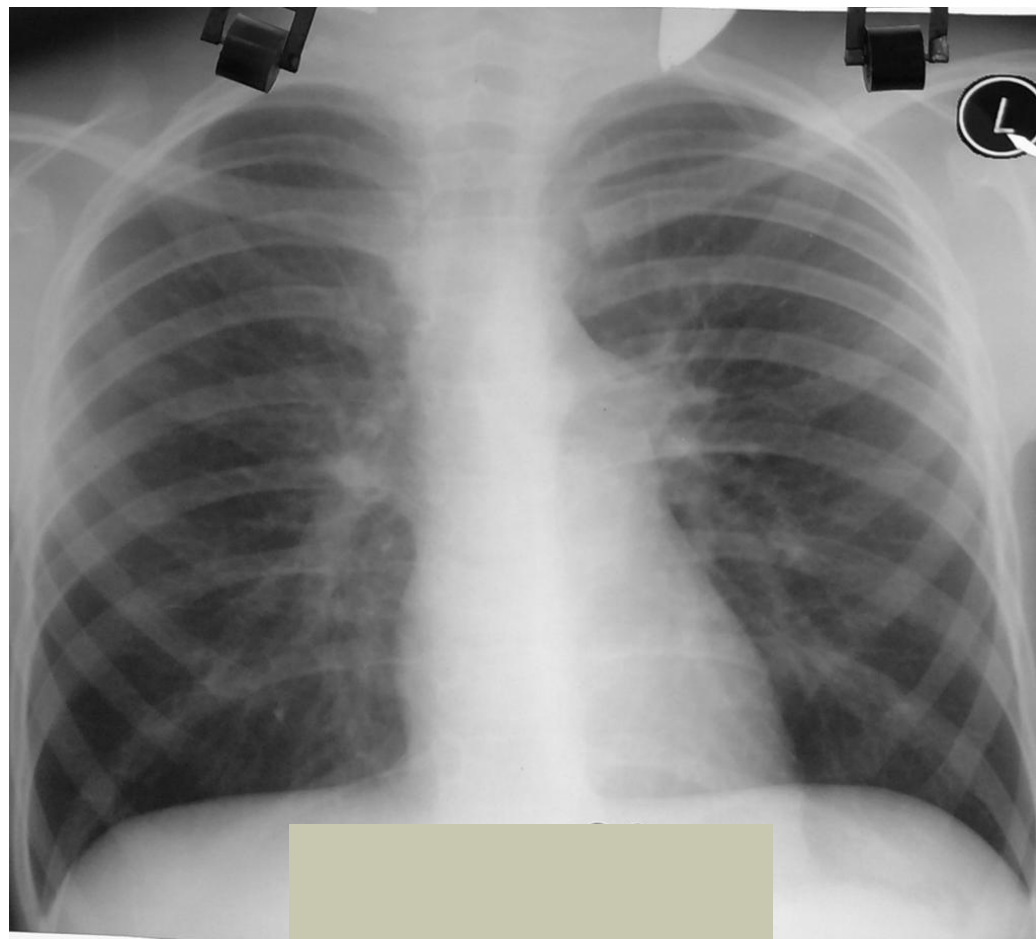


РЕНТГЕНОГРАММА ОГК ПАЦИЕНТА Р., ЧЕРЕЗ 20 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ В РКТБ

13.11.2019 г.

**Рентгенологически:
восстановление
структуры и ширины
корней легких,
нормальные размеры
тени средостения**

**В феврале 2020 г. лечение
было завершено, больной
переведен под
наблюдение педиатра,
фтизиатра и
инфекциониста
с диагнозом: ВИЧ-
инфекция, остаточные
изменения перенесенного
туберкулеза в виде
уплотненных лимфоузлов
в корнях легких**



ВЫВОДЫ

Пример клинического случая подтверждает важное значение комбинированной терапии у детей с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ

У пациента с тяжелой иммуносупрессией и химиорезистентным туберкулезом лечение было достаточно эффективным

Эффективность лечения обусловлена правильно подобранной этиотропной и своевременной антиретровирусной терапией