

# Ефективність застосування довгострокового індивідуалізованого режиму лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в осіб похилого віку із супутніми захворюваннями

О.М. Разнатовська, Р.М. Ясінський, О.С. Шальмін, А.В. Федорець

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**ОБҐРУНТУВАННЯ.** Актуальність правильного підходу до лікування пацієнтів похилого віку з туберкульозом із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) та супутніми захворюваннями є безсумнівною. У наявній літературі ми не знайшли дослідження застосування повністю перорального довгострокового індивідуалізованого режиму лікування (ІРЛ) у цієї категорії пацієнтів, що підтверджує наукову новизну роботи.

**МЕТА.** На прикладі власного спостереження проаналізувати застосування повністю перорального довгострокового ІРЛ МЛС-ТБ у 73-річного пацієнта із супутніми захворюваннями.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Клінічний випадок власного спостереження за пацієнтом, який перебував на лікуванні у відділенні легеневого ТБ № 2 Запорізького регіонального фізіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** 73-річний чоловік раніше вже хворів на ТБ. Уперше захворів у 1987 р., а перший рецидив специфічного процесу стався у 2010 р. В обох випадках пацієнт отримував лікування ТБ зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів, яке завершилося з позитивним ефектом. Під час випадку рецидиву, описаного в представленій роботі, було встановлено діагноз МЛС-ТБ. У пацієнта діагностувалися супутні захворювання з боку серцево-судинної системи й органа зору. Перед завершенням курсу ІРЛ переніс повторний інфаркт міокарда на тлі зловживання алкоголем. Пацієнт отримав повністю пероральний довгостроковий (18-місячний) курс ІРЛ МЛС-ТБ: 4 місяці Lfx-Bdq-Cfz-Cs-Mpn-Amx/Clv, 2 місяці Lfx-Bdq-Cfz-Cs, 12 місяців Lfx-Cfz-Cs. Лікування призначено з урахуванням даних тесту медикаментозної чутливості та наявних протипоказань до Lzd. Повне припинення бактеріовиділення зареєстровано через 4 місяці антимікобактеріальної терапії. Переносимість лікування була задовільною, побічні реакції не реєструвалися.

**ВИСНОВКИ.** Представлений клінічний випадок власного спостереження демонструє високу безпеку й ефективність повністю перорального довгострокового (18 місяців) курсу ІРЛ МЛС-ТБ у людини похилого віку із супутніми захворюваннями, що є новими даними, оскільки в наявній літературі ми не знайшли подібних робіт. Отримані дані є доповненням до показань для застосування в пацієнтів похилого віку з одночасним перебігом МЛС-ТБ і супутніми серцево-судинними й офтальмологічними захворюваннями повністю перорального довгострокового (18 місяців) курсу ІРЛ, що включає 4 місяці Lfx-Bdq-Cfz-Cs-Mpn-Amx/Clv, 2 місяці Lfx-Bdq-Cfz-Cs, 12 місяців Lfx-Cfz-Cs.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** індивідуалізований режим лікування, туберкульоз із множинною лікарською стійкістю, похилий вік, супутні захворювання.

## Effectiveness of using a long-term individualized treatment regimen of tuberculosis with multiple drug resistance in elderly people with concomitant diseases

O.M. Raznatovska, O.S. Shalmin, R.M. Yasinskyi, A.V. Fedorec

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

**Conflict of interest:** none

**BACKGROUND.** The actuality of the correct approach to the treatment of elderly patients with multidrug-resistance tuberculosis (MDR-TB) and concomitant diseases is unquestionable. We did not find in the available literature a study of the use of a completely oral long-term individualized treatment regimen (ITR) in this category of patients, which confirms the scientific novelty of the research.

**OBJECTIVE.** To analyze the using of fully oral long-term ITR of MDR-TB in a 73-year-old patient with concomitant diseases on the example our own observation.

**MATERIALS AND METHODS.** A clinical case of our own observation of a patient who was treated in the pulmonary TB department No. 2 of the Zaporizhzhia Regional Phthisiopulmonological Clinical Treatment and Diagnostic Center.

**RESULTS AND DISCUSSION.** A 73-year-old man previously suffered from TB. He fell ill for the first time in 1987 and the first relapse of the specific process occurred in 2010. In both cases the patient received treatment of sensitive to antimycobacterial drugs TB, which ended with a positive outcome. During the relapse case described in the presented work, MDR-TB was diagnosed in the patient. Concomitant diseases of the cardiovascular system and the organ of vision were diagnosed in the patient. Before the ITR course completion the patient suffered a repeated myocardial infarction against the background of alcohol abuse. The patient received a completely oral long-term (18 month) course of MDR-TB ITR: 4 months of Lfx-Bdq-Cfz-Cs-Mpn-Amx/Clv, 2 months of Lfx-Bdq-Cfz-Cs, 12 months of Lfx-Cfz-Cs. Treatment was prescribed considering the data of the drug sensitivity test and the presence of contraindications to the appointment of Lzd. Complete cessation of bacterial excretion was registered after 4 months of antimycobacterial treatment. Tolerability of antimycobacterial therapy was satisfactory, adverse drugs' reactions were not determined.

**CONCLUSIONS.** The presented clinical case of our own observation demonstrates the high safety and effectiveness of a completely oral long-term (18 months) course of MDR-TB ITR in an elderly person with concomitant diseases, which is new data, since we did not find similar works in the available literature. The obtained data are an addition to the indications for use the all-oral long-term (18 months) course of ITR, including 4 months of Lfx-Bdq-Cfz-Cs-Mpn-Amx/Clv, 2 months of Lfx-Bdq-Cfz-Cs, 12 months of Lfx-Cfz-Cs in elderly patients with the simultaneous course of MDR-TB and concomitant cardiovascular and visual diseases.

**KEY WORDS:** individual treatment regimen, MDR-TB, elderly, concomitant diseases.

Прояви туберкульозу (ТБ) у пацієнтів похилого віку відзначаються від таких у молодшого контингенту [3]. M. Vishnu Sharma та співавтори [12] вказують, що люди похилого віку мають безліч супутніх захворювань, які ускладнюють лікування ТБ, тому ця категорія пацієнтів потребує індивідуального підходу для досягнення кращого результату.

Лікування пацієнтів похилого віку з ТБ порівняно з особами молодого віку має вищу частоту несприятливих результатів, і насамперед це низький рівень негативної конверсії мокротиння під час фази інтенсивної терапії [5]. А розвиток резистентності при використанні нестандартних схем лікування призводить до несприятливих наслідків і збільшує смертність, рівень якої серед людей похилого віку в 6 разів вищий, аніж серед молодих осіб [8]. На високий рівень смертності від ТБ серед людей похилого віку вказують й інші дослідники [1, 9, 10]. Для зниження смертності від ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) у людей похилого віку, які проходять лікування, E. Kizito та співавтори [6] рекомендують приділяти увагу наданню соціальної підтримки. P. Sahaux-Paz і співавтори [4] визначили, що в людей цієї категорії спостерігається зниження повноти лікування через низьку прихильність, а також вищий ризик невдачі терапії.

Всесвітня організація охорони здоров'я в рекомендаціях 2020 р. щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ радить застосовувати в пацієнтів із МЛС-ТБ повністю пероральні режими антимікобактеріальної терапії (АМБТ), у тому числі залежно від профілю лікарської стійкості, поширеності ТБ або тяжкості захворювання може використовуватися триваліший (18-20 місяців) пероральний індивідуалізований режим лікування (ІРЛ) [1,7]. При цьому в оновленні цих

рекомендацій за 2022 р. чітко вказується, що триваліше (18 місяців) лікування залишається прийнятним варіантом у всіх випадках, коли коротші схеми не можуть бути реалізовані через непереносимість, лікарську взаємодію, ТБ із широкою лікарською стійкістю, великі форми позалегового ТБ або попередню невдачу лікування [11].

A. Bansal та S. Arora [2] вказують, що для оптимізації сприятливого результату лікування пацієнтів похилого віку з МЛС-ТБ потрібно застосовувати мультидисциплінарне ведення за участю геріатрів і фахівців з інфекційних захворювань протягом усього періоду надання допомоги, оскільки МЛС-ТБ може стати серйозною проблемою для людей похилого віку через втрату незалежності та слабкість, що призводить до неефективності лікування.

Тож актуальність правильного підходу до лікування пацієнтів похилого віку з МЛС-ТБ та супутніми захворюваннями є безсумнівною. У наявній літературі ми не знайшли дослідження застосування повністю перорального довгострокового ІРЛ у цієї категорії пацієнтів, що підтверджує наукову новизну роботи.

**Мета:** на прикладі власного спостереження проаналізувати застосування повністю перорального довгострокового ІРЛ МЛС-ТБ у 73-річного пацієнта із супутніми захворюваннями.

### Матеріали та методи

Клінічний випадок власного спостереження за пацієнтом, який перебував на лікуванні у відділенні легеневого ТБ № 2 Запорізького регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру (ЗРФКЛДЦ).

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

### Клінічний випадок

Пацієнт А., 73 роки. Уперше на ТБ захворів у 1987 р. Чутливість до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) була збережена (ЧТБ), і лікування було ефективним. Перший рецидив ТБ (РТБ) стався у 2010 р., хворий отримував лікування ЧТБ, яке завершилося з позитивним ефектом.

У червні 2021 р. пацієнт самостійно звернувся до сімейного лікаря зі скаргами на кашель із мокротинням, задуху при незначному фізичному навантаженні, біль у грудній клітці, субфебрильну температуру тіла. Враховуючи ТБ в анамнезі, пацієнт був дообстежений на виключення РТБ. У мокротинні було виявлено мікобактерії туберкульозу (МБТ), а на оглядовій рентгенограмі органів грудної порожнини (ОРГ ОГП) діагностувалися такі зміни (рис. 1): ліва легеня зменшена в об'ємі, неомогенно затінена внаслідок інфільтративних змін, деструкції від 0,5 до 3,0 см у діаметрі, корінь чітко не диференціюється, реберно-діафрагмальний синус містить рідину; у верхній частці та S6 правої легені визначаються поліморфні вогнища засіву.

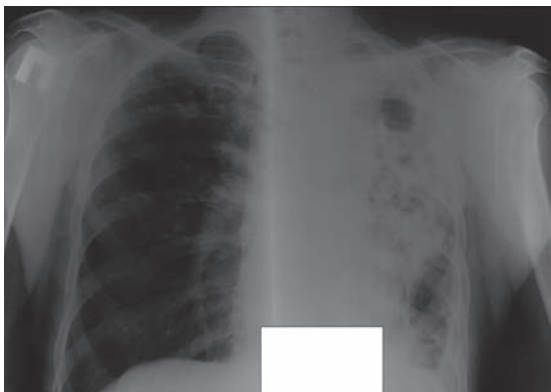


Рис. 1. ОРГ ОГП від червня 2021 р.

Випадок було зареєстровано як РТБ. З огляду на вік (73 роки) пацієнт був спрямований на госпіталізацію до ЗРФКЛДЦ, де проведено дообстеження.

Бактеріологічне дослідження мокротиння: молекулярно-генетичний метод (МГ) +, лікарська стійкість до рифампіцину (Риф.) + (метод GeneXpert); генотиповий тест медикаментозної чутливості (гТМЧ) – лікарська стійкість до ізоніазиду (Н) (метод Xpert MBT/XDR); мікроскопія мокротиння (М) +, культурально (К) +, фенотиповий (Ф) ТМЧ – Н, R, етамбутол (Е). При цьому чутливість до АМБП зберігалася до: амікацину (Am), левофлоксацину (Lfx), моксифлоксацину (Mfx), бедаквіліну (Bdq), лінезоліду (Lzd), клофазиміну (Cfz), дельтаманіду (Dlm) (метод ВАСТЕС).

Аналіз крові на вірус імунодефіциту людини (швидкий тест): негативний. Глюкоза крові: 4,74 ммоль/л.

Установлено діагноз: МЛС-ТБ інфільтративний верхньої частки лівої легені із засівом. Деструкція (дестр.) +, МБТ+, МГ+, Риф.+ , гТМЧ (Н), М+, К+, фТМЧ (НRE). Резист. (AmLfxMfxBdqLzdCfzDlm). Гістологія 0 (РТБ).

Консультативний висновок офтальмолога: відкритокутова термінальна глаукома, ускладнена, майже зріла катаракта, бульозна кератопатія OD; відкритокутова За

глаукома, ускладнена, майже зріла катаракта OS. Такі АМБП, як E та Lzd, протипоказано.

Консультативний висновок терапевта: ішемічна хвороба серця (ІХС). Стабільна стенокардія напруги. Кардіосклероз постінфарктний. II функціональний клас (ФК) за NYHA. Серцева недостатність (СН) I ступеня. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Легенева недостатність (ЛН) II ступеня.

Призначено схему повністю перорального довгострокового ІРЛ (Lfx, Bdq, Cfz, циклосерин – Cs, меропенем – Mpn, амоксицилін / клавуланова кислота – Amx/Clv) і лікування супутньої патології згідно з рекомендаціями терапевта.

Через 4 місяці застосування схеми довгострокового ІРЛ на ОРГ ОГП діагностувалися такі зміни (рис. 2): ліва легеня зменшена в об'ємі внаслідок грубого фіброзу, зберігаються різнокаліберні деструкції до 3,0 см у діаметрі. У лівій легені визначається інфільтрація зливного типу, яка частково розсмоктується. У правій легені численні поліморфні вогнища та фокуси засіву. Лівий корінь підтягнутий догори, деформований. Лівий латеральний синус облітерований.



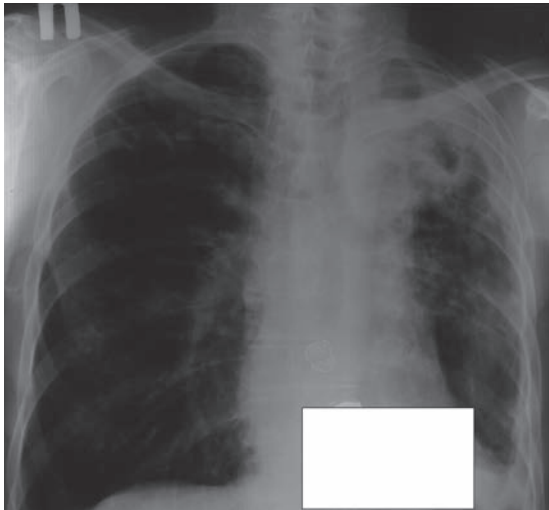
Рис. 2. ОРГ ОГП через 4 місяці застосування схеми довгострокового ІРЛ

Показники загального аналізу крові та печінкових проб протягом усього періоду стаціонарного лікування залишалися в межах вікової норми, крім показника швидкості осідання еритроцитів, який був високим (65-45 мм/год) протягом 6 місяців від початку призначення АМБТ.

Стійке припинення бактеріовиділення зареєстровано через 4 місяці. Пацієнт продовжив ІРЛ за схемою: Lfx-Bdq-Cfz-Cs.

Через 6 місяців застосування схеми довгострокового ІРЛ на ОРГ ОГП діагностувалися такі зміни (рис. 3): ліва легеня зменшена в об'ємі внаслідок фіброзно-склеротичних змін і плевральних нашарувань. У верхній частці лівої легені зберігаються деформовані каверни до 3,0 см у діаметрі. По всім легеним полям визначаються поліморфні вогнища в тіні. Органи середостіння зміщені вліво.

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК



**Рис. 3.** ОРГ ОГП через 6 місяців застосування схеми довгострокового ІРЛ



**Рис. 4.** ОРГ ОГП після завершення курсу довгострокового ІРЛ

Призначено схему ІРЛ Lfx-Cfz-Cs, яку пацієнт отримував 12 місяців. Перед завершенням курсу ІРЛ хворий переніс інфаркт міокарда на тлі зловживання алкоголем (амбулаторний етап лікування).

На ОРГ ОГП після завершення курсу довгострокового ІРЛ (через 18 місяців) визначалася позитивна динаміка (рис. 4): ліва легеня зменшена в об'ємі внаслідок значних фіброзно-бульозних змін на тлі поліморфних вогнищ і дрібних фокусів. У верхній частці правої легені та S6 визначаються змішаний фіброз, інтенсивні й ущільнені вогнища. Органи середостіння зміщені вліво. Правий край хребта оголений. Серце легеневе.

Отже, 73-річний чоловік раніше хворів на ТБ. Уперше захворів у 1987 р., а перший рецидив специфічного процесу стався у 2010 р. В обох випадках отримував лікування ЧТБ, яке завершилося з позитивним ефектом. Під час випадку рецидиву, описаного в представленій роботі, було встановлено діагноз МЛС-ТБ. При цьому в пацієнта діагностувалися такі супутні захворювання: відкритокутова термінальна глаукома, ускладнена, майже зріла катаракта, бульозна кератопатія OD; відкритокутова 3а глаукома, ускладнена, майже зріла катаракта OS; ІХС, стабільна стенокардія напруги, кардіосклероз постінфарктний, ІІ ФК за NYHA, СН І ступеня;

ХОЗЛ, ЛН ІІ ступеня. Перед завершенням курсу ІРЛ хворий переніс повторний інфаркт міокарда на тлі зловживання алкоголем. Отримав повністю пероральний довгостроковий (18-місячний) курс ІРЛ МЛС-ТБ: 4 місяці Lfx-Bdq-Cfz-Cs-Mpn-Amx/Clv, 2 місяці Lfx-Bdq-Cfz-Cs, 12 місяців Lfx-Cfz-Cs. Лікування призначено з урахуванням даних ТМЧ і наявних протипоказань до Lzd. Повне припинення бактеріовиділення зареєстровано через 4 місяці АМБТ. Переносимість АМБТ була задовільною, побічні реакції не реєструвалися.

### Висновки

Представлений клінічний випадок власного спостереження демонструє високу безпеку й ефективність повністю перорального довгострокового (18 місяців) курсу ІРЛ МЛС-ТБ у людини похилого віку із супутніми захворюваннями, що є новими даними, оскільки в наявній літературі ми не знайшли подібних робіт. Отримані дані є доповненням до показань для застосування в пацієнтів похилого віку з одночасним перебігом МЛС-ТБ і супутніми серцево-судинними й офтальмологічними захворюваннями повністю перорального довгострокового (18 місяців) курсу ІРЛ, що включає 4 місяці Lfx-Bdq-Cfz-Cs-Mpn-Amx/Clv, 2 місяці Lfx-Bdq-Cfz-Cs, 12 місяців Lfx-Cfz-Cs.

## Література/References

1. Feshchenko Yu.I., Litvinenko N.A., Grankina N.V., Pogrebna M.V., Senko Yu.O., Protsyk L.M., et al. Treatment of patients with multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis depending on the composition of individualized regimens: immediate and long-term results. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2021; 4(47): 7-15. doi: 0.30978/TB2021-4-7.
2. Bansal A., Arora S. MDR tuberculosis in elderly. *Indian J. Tuberc.* 2022; 69 Suppl. 2: S267-S271. doi: 10.1016/j.ijtb.2022.10.018.
3. Bhushan B., Kajal N.C., Maske A., Singh S.P. Manifestations of tuberculosis in elderly versus young hospitalised patients in Amritsar, India. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012 Sep; 16 (9): 1210-3. doi:10.5588/ijtld.11.0778.
4. Caraux-Paz P., Diamantis S., de Wazières B., Gallien S. Tuberculosis in the elderly. *J. Clin. Med.* 2021 Dec 15; 10 (24): 5888. doi: 10.3390/jcm10245888.
5. Guo J., Liu Z.D., Feng Y.P., Luo S.R., Jiang Q.M. Assessment of effective anti-TB regimens and adverse outcomes related risk factors in the elderly and senile-aged TB patients. *Infect. Drug Resist.* 2023 Jun 19; 16: 3903-3915. doi: 10.2147/IDR.S414918.
6. Kizito E., Musaazi J., Mutesasira K., Twinomugisha F., Namwanje H., Kiyemba T. et al. Risk factors for mortality among patients diagnosed with multi-drug resistant tuberculosis in Uganda – a case-control study. *BMC Infect. Dis.* 2021 Mar 22; 21 (1): 292. doi: 10.1186/s12879-021-05967-2.
7. Mirzayev F., Viney K., Linh N.N., Gonzalez-Angulo L., Gegia M., Jaramillo E. et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *Eur. Respir. J.* 2021 Jun 4; 57 (6): 2003300. doi: 10.1183/13993003.03300-2020.
8. Raghu S. Challenges in treating tuberculosis in the elderly population in tertiary institute. *Indian J. Tuberc.* 2022; 69 Suppl. 2: S225-S231. doi: 10.1016/j.ijtb.2022.10.008.
9. Rahman N., Yadav R., Sethi S., Saroch A., Behera A., Bhalla A. et al. Clinical spectrum and outcomes of geriatric tuberculosis emergencies in North India. *Turk. J. Emerg. Med.* 2021 Jul 7; 21 (3): 91-97. doi: 10.4103/2452-2473.320800.
10. Singla R., Gupta A., Bhattacharjee N., Choudhary M.P. Clinical spectrum of TB in elderly in a TB & respiratory institution. *Indian J. Tuberc.* 2022; 69 Suppl. 2: S220-S224. doi: 10.1016/j.ijtb.2022.10.007.
11. Vanino E., Granozzi B., Akkerman O.W., Munoz-Torrico M., Palmieri F., Seaworth B. et al. Update of drug-resistant tuberculosis treatment guidelines: a turning point. *Int. J. Infect. Dis.* 2023 May; 130 Suppl. 1: S12-S15. doi: 10.1016/j.ijid.2023.03.013.
12. Vishnu Sharma M., Arora V.K., Anupama N. Challenges in diagnosis and treatment of tuberculosis in elderly. *Indian J. Tuberc.* 2022; 69 Suppl. 2: S205-S208. doi: 10.1016/j.ijtb.2022.10.001.

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

### Разнатовська Олена Миколаївна

Завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Д-р мед. наук, професор.

26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2252-9063

### Ясінський Роман Миколайович

Доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Канд. мед. наук.

26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4132-731X

### Шальмін Олександр Самуїлович

Професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Д-р мед. наук, професор.

26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-1727-0408

### Федорець Андрій Васильович

Асистент кафедри фтизіатрії та пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0994-5265

### Raznatovska Olena Mykolaivna

Head of the department of phthysiology and pulmonology, Zaporizhzhia state medical and pharmaceutical university.

MD, professor.

26, Mayakovskogo ave., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2252-9063

### Yasynskiy Roman Mykolaiovych

Associate of professor of the department of phthysiology and pulmonology, Zaporizhzhia state medical and pharmaceutical university.

PhD.

26, Mayakovskogo ave., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4132-731X

### Shalmin Oleksandr Samuilovych

Professor of the department of phthysiology and pulmonology, Zaporizhzhia state medical and pharmaceutical university.

MD, professor.

26, Mayakovskogo ave., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-1727-0408

### Fedorec Andrii Vasyliovych

Assistant of the department of phthysiology and pulmonology, Zaporizhzhia state medical and pharmaceutical university.

26, Mayakovskogo ave., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0994-5265

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

### Разнатовська Олена Миколаївна

26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035, Україна.

E-mail: raxnatovskaya@gmail.com