

Lietuvos pulmonologų draugija
Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija
Vilniaus universitetas
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

(Lietuvos pulmonologų sutarimas)

ANTRASIS PAPILDYTAS LEIDIMAS



VAISTŲ ŽINIOS

Lietuvos pulmonologų draugija
Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija
Vilniaus universitetas
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

(Lietuvos pulmonologų sutarimas)

ANTRASIS PAPILDYTAS LEIDIMAS

Rolandas Zablockis, Edvardas Danila, Skaidrius Miliauskas, Kęstutis Malakauskas,
Edita Davidavičienė, Laima Vasiliauskaitė, Greta Musteikienė, Kęstutis Miškinis,
Raimonda Matulionytė, Astra Vitkauskienė



VAISTŲ ŽINIOS

Vilnius / 2023

Pirmojo leidimo (2018 m.) autoriai: Rolandas Zablockis, Edvardas Danila, Skaidrius Miliauskas, Kęstutis Malakauskas, Edita Davidavičienė, Edita Vasiliauskienė, Greta Musteikienė, Kęstutis Miškinis, Raimonda Matulionytė, Astra Vitkauskienė

Pirmojo leidimo (2018 m.) recenzentai: Diana Barkauskienė, Adelė Petraškaitė, Ramutė Steigvilienė

Kalbos redaktorė Jolanta Storpirštienė
Dizainas ir maketavimas Jurgita Čebriakaitė

Spausdino UAB „Standart Impresa“

Išleido UAB „Vaistų žinios“

Laisvės pr. 125A, LT-06118, Vilnius

tel. +370 687 220 20

el. p. office@pharminfo.lt

www.imed.lt, www.gydytojobiblioteka.lt

Šiame leidinyje surinkta ir susisteminta medžiaga yra autorinis darbas, saugomas autorių teisės normų. Visą šio leidinio medžiagą arba jos dalį dauginti, platinti arba naują medžiagą sisteminti pagal šio leidinio struktūrą, formą ir koncepciją ne asmeniniais tikslais leidžiama tik turint rašytinį leidyklos sutikimą. Leidinio medžiagą be leidyklos sutikimo galima naudoti tik Lietuvos Respublikos įstatymų numatytais atvejais, taip pat mokymo tikslams nurodant leidinį, autorius ir leidyklą.

© 2018 Lietuvos pulmonologų draugija (pirmasis leidimas)

© 2018 Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija (pirmasis leidimas)

© 2023 Lietuvos pulmonologų draugija (antrasis papildytas leidimas)

© 2023 „Vaistų žinios“ (antrasis papildytas leidimas)

PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

(Lietuvos pulmonologų sutarimas). Antrasis papildytas leidimas

Vilnius: UAB „Vaistų žinios“, 2023 m. – 88 p. ISBN 978-609-8215-46-5.

Leidinio bibliografinė informacija pateikiama

Lietuvos nacionalinės Martyno Mažvydo bibliotekos

Nacionalinės bibliografijos duomenų banke (NBDB)

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Tarybos rekomenduota kaip mokomoji priemonė gydytojams ir medicinos specialybės studentams (2023-03-28, protokolo Nr. (1.2) 150000-TP-4-6).

Autoriai:

Rolandas Zablockis (redaktorius), dr. doc., Vilniaus universitetas, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Edvardas Danila, dr. (HP) prof., Vilniaus universitetas, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Skaidrius Miliauskas, dr. prof., Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Pulmonologijos klinika

Kęstutis Malakauskas, dr. prof., Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Pulmonologijos klinika

Edita Davidavičienė, dr., VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Programų ir tuberkuliozės valstybės informacinės sistemos skyrius

Laima Vasiliauskaitė, Vilniaus universitetas, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centras

Greta Musteikienė, dr., Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Pulmonologijos klinika

Kęstutis Miškinis, dr. doc., Vilniaus universitetas, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Raimonda Matulionytė, dr. prof., Vilniaus universitetas, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų centras

Astra Vitkauskienė, dr. prof., Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Laboratorinės medicinos klinika

Recenzentai:

Kristina Biekšienė, dr. doc., Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Pulmonologijos klinika

Adelė Petraškaitė, dr., VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Santrumpos

AIDS – įgyto imunodeficito sindromas

Am – amikacinas

Amx/Clv – amoksicilinas su klavulano rūgštimi

ARV – antiretrovirusiniai vaistai

BCG – vakcina nuo tuberkuliozės (lot. *bacillus Calmette-Guérin*)

Bdq – bedakvilinas

Cfz – klofaziminas

Cs – cikloserinas

Dlm – delamanidas

DOTS – tiesiogiai kontroliuojamas gydymas (angl. *directly observed treatment, short course chemotherapy*)

DVA-TB – daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė (angl. *multidrug-resistant tuberculosis*, MDR-TB)

E – etambutolis

EKG – elektrokardiograma

Eto – etionamidas

FQ – fluorochinolonas

H – izoniazidas

Hr-TB – izoniazidui atspari tuberkuliozė

Ipm/Cln – imipenemas su cilastatinu

JVT – jautrumo vaistams tyrimas

KT – kompiuterinė tomografija

Lfx – levofloksacinas

Lzd – linezolidas

Mfx – moksifloksacinas

Mpn – meropenemas

PASR – paraaminosalicilo rūgšties natrio druska

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

Pto – protionamidas

R – rifampicinas

RAB – rūgščiai atsparios bakterijos

RA-TB – rifampicinui atspari tuberkuliozė (angl. *rifampicin-resistant tuberculosis*, RR-TB)

Rfb – rifabutinas

RFP – rifapentinas

S – streptomocinas

TB – tuberkuliozė

TB-LAMP – kilpinė izoterminė amplifikacija (angl. *loop-mediated isothermal amplification*)

TM – tuberkuliozės mikobakterijos

Trd – terizidonas

YVA-TB – ypač vaistams atspari tuberkuliozė (angl. *extensively drug-resistant tuberculosis*, XDR-TB)

Z – pirazinamidas

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

Turinys

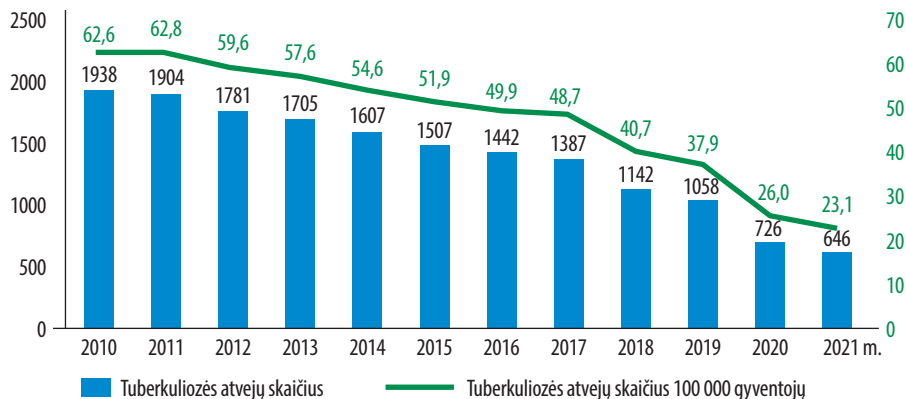
Tuberkuliozės aktualumas. Epidemiologinė situacija Lietuvoje	7
Tuberkuliozės sukėlėjai ir jų perdavimo būdai.....	10
Susirgimas tuberkulioze	13
Tuberkuliozės diagnostika	16
Tuberkuliozės mikrobiologinė diagnostika.....	24
Tuberkuliozės klasifikacija ir diagnozės formulavimas	37
Tuberkuliozės atvejo dokumentavimas ir registracijos kategorijos	39
Vaistams jautrios tuberkuliozės gydymas	44
Vaistams atsparios tuberkuliozės gydymas.....	51
Ekstrapulmoninės tuberkuliozės gydymas.....	61
Specifinės būklės sergant tuberkulioze	62
Tyrimai, atliekami gydant tuberkuliozę	67
Svarbiausių vaistų nuo tuberkuliozės nepageidaujami poveikiai	70
Tuberkuliozės profilaktika.....	74
Latentinė tuberkuliozės infekcija	75
Tuberkuliozės infekcijos kontrolė	78
Plaučių tuberkuliozės prognozė ir ligonių stebėjimas po gydymo.....	81

TUBERKULIOZĖS AKTUALUMAS. EPIDEMIOLOGINĖ SITUACIJA LIETUVOJE

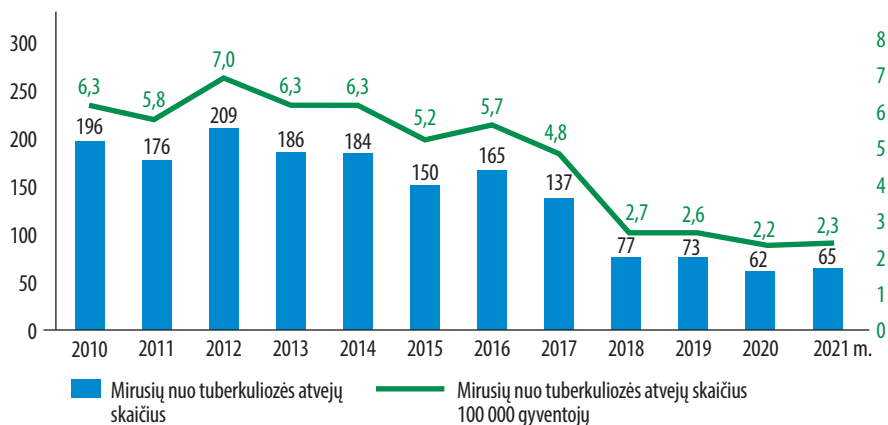
Tuberkuliozė – tai lėtinė granulominė liga, kurią sukelia tuberkuliozės kompleksui priklausančios mikobakterijos. Nors tuberkuliozė gali pažeisti daugelį organų, visgi klinikinėje praktikoje susiduriama beveik išskirtinai su plaučių, rečiau – pleuros, bronchų ir kitų kvėpavimo takų tuberkulioze. Epidemiologiniu požiūriu taip pat svarbiausia yra plaučių ir kvėpavimo takų tuberkuliozė. Kitų organų (pvz., kaulų, inkstų, centrinės nervų sistemos, periferinių limfmazgių) tuberkuliozė pasitaiko retai.

Tuberkuliozės (TB) problema visais laikais, o ir dabar Lietuvoje yra labai aktuali. 1987 metais buvo pasiektas iki tol mažiausias tuberkuliozės sergamumas šalies istorijoje – 37,5 atvejo 100 000 gyventojų, bet nuo tada rodikliai ėmė blogėti: per trumpą laiką iki 1998 m. sergamumas ir mirtingumas beveik patrigubėjo. Lietuvoje pradėta diegti tarptautiniu mastu pripažinta kovos su tuberkulioze tiesiogiai kontroliuojamo gydymo strategija – DOTS (angl. *directly observed treatment, short course chemotherapy*). Atsisakyta visuotinio privalomo tikrinimo fluorografu (specialiu rentgeno aparatu, leidžiančiu daryti miniatiūrines rentgenografijas dideliame tiriamųjų sraute). Sukurtas tuberkuliozės mikrobiologijos laboratorijų tinklas. Nuo 1998 m. tuberkuliozės atvejų gausėjimą šalyje pavyko pristabdyti. Jis laipsniškai mažėja (žr. 1 pav.). Mirtingumo nuo tuberkuliozės mažėjimas Lietuvoje nėra toks ryškus kaip sergamumo (žr. 2 pav.).

TB epidemiologinius rodiklius veikia tuberkuliozės mikobakterijų (TM) atsparumas vaistams, ypač daugeliui vaistų atsparios TB (DVA-TB) dalis. Nuo 2006 metų DVA-TB paplitimas Lietuvoje pradėjo laipsniškai mažėti ir stabilizavosi. Kaip Lietuvoje kito DVA-TB atvejų skaičius ir procentinis dažnis per pastaruosius 10 metų, parodyta 3 paveiksle. DVA-TB nustatytų atvejų skaičius reikšmingiau sumažėjo per 2020 m., tikėtina, dėl COVID-19 infekcijos pandemijos padarinių. Tačiau pagal DVA-TB paplitimą Lietuva vis dar išlieka viena pirmaujančių Europos Sąjungoje.

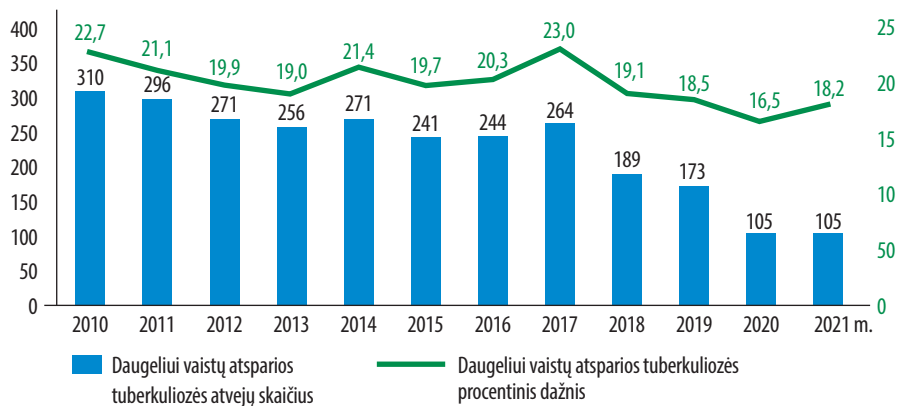


1 pav. Tuberkuliozės atvejų skaičius ir paplitimas Lietuvoje 2010–2020 m.



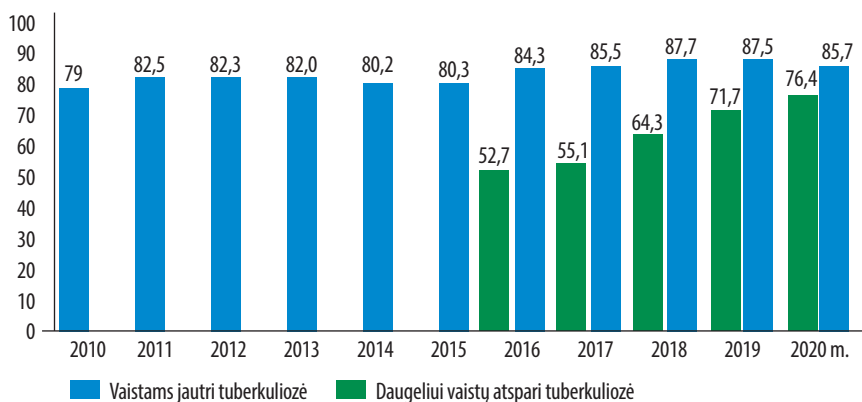
2 pav. Mirusių nuo tuberkuliozės atvejų skaičius ir mirtingumas Lietuvoje 2010–2020 m.

TB gydymą ir kontrolę sunkina didėjanti migracija, plintanti ŽIV infekcija ir AIDS, didėjantis TM atsparumas vaistams nuo tuberkuliozės, nepakankama tuberkuliozės kontrolė, įvairūs socialiniai veiksniai: prasta gyventojų mityba, prastos gyvenimo sąlygos, vaistų trūkumas, piktnaudžiavimas alkoholiu, rūkymas, nesilaikymas gydymo režimo, nuolatinės gyvenamosios vietos neturėjimas.



3 pav. Daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės atvejų skaičius ir procentinis dažnis Lietuvoje 2010–2020 m.

Pagal PSO rekomendacijas, naujų plaučių TB atvejų (vaistams jautrios), patvirtintų bakteriologiškai, išgydymo rodiklis turėtų siekti bent 85 proc., t. y. iš visų gydymą pradėjusių pacientų 85 proc. turi būti išgydyti (išgydytais laikomi tokie atvejai, kai gydymo pradžioje *M. tuberculosis* buvo randama, o baigus gydymą – neaptinkama). Kaip matyti iš 4 pav., Lietuvoje pastaraisiais metais jau pasiekta rekomenduojamo išgydymo rodiklio reikšmė.



4 pav. Naujai diagnozuotos vaistams jautrios ir daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės išgydytų ligonių procentinė dalis Lietuvoje 2010–2019 m.

TUBERKULIOZĖS SUKĖLĖJAI IR JŲ PERDAVIMO BŪDAI

Tuberkuliozės sukėlėjai. Dabar žinoma, kad žmogui tuberkuliozę gali sukelti *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG* (lot. *bacillus Calmette-Guérin*), *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti*. Šios mikobakterijos yra panašios pagal savo antigenines savybes, todėl priskiriamos vadinamajam tuberkuliozės mikobakterijų kompleksui (*M. tuberculosis* complex), kuriam taip pat priklauso kelios kitos mikobakterijos (*Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii* ir kt.), galinčios tuberkuliozę sukelti gyvūnams.

Lietuvoje dažniausiai tuberkuliozę sukelia *M. tuberculosis*, kitos mikobakterijos – labai retai. Retai šio tipo mikobakterijomis užsikrečia šunys, katės, kiaulės. Kartais jos sukelia stambiųjų raguočių tuberkuliozę. Pagrindinis *M. tuberculosis* rezervuaras yra žmogus.

M. bovis sukelia karvių tuberkuliozę. Žmogus užsikrečia gerdamas nepasterizuotą pieną. Dabar Lietuvoje, Vakarų Europoje ir JAV *M. bovis* tuberkuliozę, dažniausiai ekstrapulmoninę, žmonėms sukelia labai retai.

M. africanum labai retai sukelia tuberkuliozę Europoje ir JAV, tačiau dažnai pasitaiko Afrikoje ar tarp emigravusių į šį žemyną europiečių.

Aprašyta pavienių atvejų, kai tuberkuliozę sukėlė *M. bovis BCG* po vakcinacijos BCG vakcina, bei pavienių atvejų – gydant šlapimo pūslės vėžį BCG vakcinos instiliacijomis į šlapimo pūslę. Aprašyta tik pavienių *M. microti* ir *M. canetti* sukeltų tuberkuliozės atvejų žmonėms.

Atkreipiame dėmesį, kad svarbu atskirti tuberkuliozės kompleksui priklausančias mikobakterijas nuo ne tuberkuliozės mikobakterijų (anksčiau vadinėtų atipinėmis mikobakterijomis) (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus*, *M. kansasii* ir kt.). Šiose rekomendacijose aptariama tik tuberkuliozės mikobakterijų sukeltos plaučių ligos diagnostika ir gydymas.

Tuberkuliozės mikobakterijų savybės. Tuberkuliozės mikobakterijos – fakultatyviniai viduląsteliniai, rūgščiai atsparūs mikroorganizmai, galintys daugintis makrofagų viduje. Ne taip kaip kitos bakterijos, TM dauginasi labai lėtai – jos dalijasi vieną kartą kas 25–32 valandas. TM yra obligatiniai aerobai (t. y. jų augimui tinkamiausios geriausiai aeruojamos plaučių dalys), todėl nekrozinėje granulomoje, kur yra rūgštinė aplinka ir anoksijos sąlygos, jos negali daugintis.

Tuberkuliozė yra labai dažna, intensyviai mokslininkų tyrinėjama liga, tačiau kai kurie pamatiniai klausimai vis dar lieka neatsakyti. Nors plaučių tuberkuliozės patogenezė žinoma gana gerai, visgi nepakankamai tiksliai žinoma, kokia į žmogaus organizmą patekusių TM dalis yra žmogaus organizmo gynybinių mechanizmų pašalinama ar sunaikinama, o kokia – išlieka ir kiek ilgai. Vieni autoriai nurodo, kad apie 90 proc. užsikrėtimo atvejų TM tam tikrą laiką ar net visą žmogaus gyvenimą tarpsta plaučių šaknų ir tarpuplaučio limfmazgiuose būdamos semidormantinės (pusiau miegančios) būsenos. Tačiau kiti autoriai nurodo, kad apie 80 proc. visų užsikrėtimo atvejų TM žmogaus imuninių mechanizmų yra sunaikinamos ir pašalinamos iš organizmo. Šie prieštaravimai neleidžia tiksliai vertinti vadinamosios latentinės tuberkuliozės reikšmės, spręsti apie tuberkuliozės reaktyvacijos riziką ir jos prevencijos poreikį (žr. skyrių „Latentinė tuberkuliozės infekcija“).

Tuberkuliozės mikobakterijos gana atsparios karščiui, šalčiui, etilo alkoholiui. Aplinkoje, kur nėra saulės šviesos, jos gali išlikti gyvybingos labai ilgai. Pavyzdžiui, gatvės dulkėse jos išlieka gyvybingos iki 2–3 savaičių, tarp knygos puslapių – iki 3 mėnesių, kambaryje – 1,5 mėnesio. Manoma, kad sudžiūvusios TM gali išlikti gyvybingos iki 7 metų. Tuberkuliozės mikobakterijos atsparios daugeliui dezinfektantų (pvz., fenolio (karbolio rūgšties) 5 proc., sieros rūgšties 15 proc., azoto rūgšties 3 proc., oksalo rūgšties 5 proc. ar natrio hidroksido 4 proc. tirpalams).

Tačiau jos yra jautrios ultravioletiniams spinduliams ir chloro junginiams. Tiesioginėje saulės šviesoje TM žūva per 1–1,5 val., veikiamos ultravioletinių spindulių – per 2–3 min., 60–70 °C vandenyje – per 15–20 min., o 80 °C vandenyje – per 5 min. Glutaraldehido 2 proc. tirpalas sunaikina TM per 35–45 min.

Tuberkuliozės mikobakterijų perdavimo keliai ir plitimo priežastys.

Svarbiausias TM šaltinis yra atvira plaučių tuberkulioze sergantis žmogus (t. y. asmuo, kurio skrepliuose mikroskopuojant aptinkama rūgščiai atsparių bakterijų – RAB [pastaba: tepinėlyje, dažytame Cylio ir Nilseno būdu, TM matomos kaip RAB]). Toks žmogus ligos sukėlėją perduoda kitam asmeniui per orą kosėdamas, čiaudėdamas, kalbėdamas, dainuodamas.

Antrasis pagal dažnį TM gamtinis rezervuaras yra stambieji raguočiai (jaučiai, karvės). Labai retai aerogeniniu keliu gali užsikrėsti juos prižiūrintys žmonės. Kiti perdavimo keliai – alimentinis, per pažeistą odą tiesioginio kontakto būdu, per placentos kraujagysles, amniono vandenį ar infekuotą gimdos takų sekretą – yra išimtinai reti. Tuberkulioze galima užsikrėsti var-tojant sergančių gyvulių nepasterizuotą pieną ir jo produktus.

SUSIRGIMAS TUBERKULIOZE

Svarbu atskirti užsikrėtimą (t. y. TM patekimą į žmogaus organizmą) ir susirgimą tuberkulioze (būklę, kai žmogaus gynybiniai mechanizmai nesugeba pašalinti ar sunaikinti į organizmą patekusių TM). Atkreipiame dėmesį, kad užsikrėtimas TM ir sirgimas tuberkulioze nėra tapačios sąvokos. Absoliuti dauguma asmenų, užsikrėtusių TM, niekada nesuserga tuberkulioze.

Rizika užsikrėsti TM daugiausia priklauso nuo kontakto su atvira plaučių tuberkulioze sergančiu ligoniu (t. y. ligoniu, išskiriančiu į aplinką TM) trukmės. Rizika susirgti tuberkulioze priklauso nuo užsikrėtusio asmens sveikatos būklės.

Rizikos veiksniai užsikrėsti TM. Rizika užsikrėsti TM yra asmenims, kurie turi ilgai trunkantį artimą kontaktą su plaučių tuberkulioze sergančiu ligoniu (kai ligonis išskiria TM). Tai ligonio šeimos nariai, bendradarbiai, socialiniai partneriai, medicinos personalas ir pan. Didžiausia rizika užsikrėsti yra asmenims, kurie nežino, kad turi sąlytį su žmogumi, sergančiu plaučių tuberkulioze. Nežinodami, kad kitas asmuo serga, jie nesinaudoja individualiomis saugos priemonėmis (respiratoriais, ligoniai nedėvi apsauginių veido kaukių ir pan.), nesiiima bendrųjų apsaugos priemonių (dažno patalpų vėdinimo, ligonio izoliacijos ir kt.).

Tikimybė užsikrėsti priklauso nuo aplinkos ore esančių TM koncentracijos ir ekspozicijos laiko (kuo ilgiau bendraujama, tuo daugiau TM galima įkvėpti). Dėl didesnės TM koncentracija ore dažniausiai užsikrečiama būnant santykiškai mažose, tamsiose, blogai vėdinamose patalpose, ypač jei jose yra daug žmonių ir ilgą laiką (pvz., įkalinimo įstaigose, globos namuose ir kt.). Jei yra glaudus sąlytis (nurodoma rizikos mažėjimo tvarka – namie, ypač miegamajame, bare, socialiniame klube, mokykloje, darbo vietoje, turistinėje kelyje), rizika užsikrėsti tuberkuliozės mikobakterijomis yra 25–50 proc., o mažiems vaikams nuo sergančių tėvų – 45–60 proc.

Tikimybė užsikrėsti per atsitiktinį socialinį kontaktą, ypač atviroje aplinkoje (dėl ypač mažos TM koncentracijos), yra itin maža. Rizika didėja, kai ilgai

tenka būti santykinai nedidelėse nevedinamose patalpose (pvz., traukinio kupė, automobilyje, lėktuve) su gausiai TM skiriančiu asmeniu.

Rizikos veiksniai susirgti tuberkulioze. Svarbiausi rizikos veiksniai susirgti tuberkulioze yra (skliaustuose nurodoma, kiek kartų padidėja rizika, palyginti su šio rizikos veiksnio neturinčiu asmeniu): infekuotumas ŽIV (20–40 kartų), po organo transplantacijos (15–20 kartų), lėtinis inkstų nepakankamumas (7–50 kartų), vegetarinė dieta, hipocholesterolemija, badavimas ir (ar) mažas kūno svoris (4–12 kartų), piktybinė liga (4–5 kartus), silikozė (3–4 kartus), cukrinis diabetas (3 kartus), lėtinė obstrukcinė plaučių liga – LOPL (2 kartus), alkoholio vartojimas (1,5–3 kartus), rūkymas (2 kartus), gliukokortikoidų vartojimas (2 kartus), gydymas (ir pabaigus gydymą iki 6 mėn.) naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) inhibitoriumi (1,5 karto).

Riziką susirgti didina įvairios kilmės imuniteto nepakankamumas, narkotikų vartojimas, senyvas ir labai jaunas (maži vaikai) amžius.

Susirgimo tuberkulioze eiga. Žmogus dažniausiai (daugiau kaip 99 proc. atvejų) užsikrečia pirmine tuberkulioze aerogeniniu, gerokai rečiau – alimentiniu ar kitais keliais. Aktyvia plaučių tuberkulioze sergantis žmogus kosėdamas, čiaudėdamas, dainuodamas ir kalbėdamas TM išskiria į aplinką. Manoma, kad toks ligonis (priklausomai nuo socialinės elgsenos ir aplinkos veiksnių) per vienerius metus užkrečia iki dvidešimties su juo sąlytį turėjusių žmonių. Pavojingiausi ligoniai, kuriems yra plaučių destrukcija ir kurie serga kvėpavimo takų (bronchų ar gerklų) tuberkulioze.

Sergantis tuberkulioze asmuo į aplinką išskiria lašelių, kuriuose gali būti TM. Stambiausi lašeliai per kelias sekundes nukrinta žemyn ir didesnės įtakos infekcijai plisti neturi.

Vidutinio ir mažo (iki 5 μ m) dydžio lašeliai, kurie nenukrinta ant žemės, bet ilgai tvyro ore (dažniausiai ankštose, nevedinamose patalpose), įkvepiami į viršutinius kvėpavimo takus, iš kurių dauguma mukociliarinio klirensu pašalinami nesukėlę patologinių pažeidimų. Tvyrančiuose ore aerozolio lašeliuose (mažesniuose kaip 2,5 μ m dydžio) esančios TM gali būti įkvepiamos į plaučius. Net viena bakterija gali sukelti infekciją.

Daugiau kaip 90 proc. infekuotų asmenų niekada nesuserga aktyvia tuberkulioze, tačiau galimai išlieka infekuoti (tokia būseną vadinama latentine tuberkuliozės infekcija). Tikimybė asmeniui, neturinčiam rizikos veiksnių, tačiau

infekuotam TM, susirgti aktyvia tuberkulioze per visą gyvenimą yra 5 proc. Tik maždaug 1 proc. atvejų per 1–2 metus nuo užsikrėtimo pasireiškia kliniškai aktyvi tuberkuliozė (progresuoja pirminė tuberkuliozė). Ar infekuotas asmuo susirgs tuberkulioze, priklauso nuo TM virulentiškumo (labai virulentiškos TM sulimpa viena su kita į ilgas grandines) ir nespecifinių bei specifinių (imuninių) gynybinių žmogaus organizmo mechanizmų. Jei asmuo turi specifinių rizikos veiksnių, susirgimo tikimybė didėja. Tuberkuliozė gali pažeisti iki tol buvusius sveikus plaučius. Dar iki 3 proc. visų infekuotų asmenų suserga vėliau (gali ir po daugelio metų), kai susidaro žmogui nepalankios sąlygos (badavimas, pneumokoniozė, kitos ligos ir kt.) ir limfmazgiuose esanti infekcija reaktyvuojasi. Suaugusieji gali susirgti TB tiek dėl vaikystėje įgyto endogeninio infekcijos židinio reaktyvacijos, tiek ir dėl naujo užkrato iš aplinkos.

Tikimybė susirgti aktyvia tuberkulioze, kai asmeniui yra latentinė tuberkuliozė, taip pat priklauso nuo to, ar esama rizikos veiksnių. Didžiausia ji yra ŽIV infekuotiems asmenims (10–12 proc.), gydomiems TNF- α inhibitoriumi (5–10 proc.).

Išskiriamos šios klasikinės patogenizinės tuberkuliozės stadijos: pirminė tuberkuliozė (pirminis tuberkuliozės židinis), progresuojanti pirminė tuberkuliozė, antrinė (popirminė) tuberkuliozė (endogeninės tuberkuliozės reaktyvacija) ir tuberkuliozės reinfekcija (naujai užsikrėtus). Tačiau pastaruoju metu siūlomas ir toks skirstymas: pirminė TB infekcija plaučiuose, minimalūs pokyčiai, subklinikinė TB, klinikinė (simptominė) TB.

TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKA

Tuberkuliozės diagnostika plačiaja prasme apima aktyvios tuberkuliozės ir latentinės tuberkuliozės diagnostiką. Epidemiologiniu požiūriu pavojingi tik asmenys, sergantys atvira plaučių ir kvėpavimo takų tuberkulioze. Latentine tuberkulioze sergantis asmuo neplatina TM, jo izoliuoti nereikia ir jis nėra registruojamas kaip sergantis tuberkulioze (t. y. nėra tuberkuliozės atvejis). Šiame skyriuje aptariama aktyvios tuberkuliozės diagnostika. Apie latentinę tuberkuliozę rašoma skyriuje „Latentinė tuberkuliozė“.

Kada įtarti plaučių tuberkuliozę. Tuberkuliozę reikia įtarti žmogui (ypač turinčiam rizikos veiksnių sirgti tuberkulioze), kuriam ilgiau kaip 3 savaites trunka kosulys, dažnai su skrepliavimu, yra įvairaus stiprumo ir pobūdžio karščiavimas, prakaitavimas, bendras silpnumas, svorio kritimas. Tuberkuliozę reikia įtarti ir tais atvejais, kai sveikais save laikantiems žmonėms (nuskundimų gali ir nebūti) profilaktiniu ar kitu tikslu atliktose krūtinės ląstos rengenogramose ar kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose aptinkami plaučių pritemimai, židiniai ir (ar) skystis pleuros ertmėje.

Klinikiniai simptomai. Klinikiniai plaučių tuberkuliozės simptomai yra nespecifiniai, ypač senyvų žmonių. Ligos pradžioje jų gali ir nebūti. Plaučių tuberkuliozei būdinga ilgalaikis subfebrilus karščiavimas, ilgiau kaip 3 savaites trunkantis neaiškios priežasties kosulys, negausus skrepliavimas, silpnumas, prakaitavimas (ypač naktimis), apetito stoka, laipsniškas svorio kritimas, rečiau iškosima kraujo ar skauda krūtinę.

Tuberkuliozės reaktyvacija ilgai gali nesukelti simptomų, dažnai ji yra kliniškai neatskiriama nuo lėtinio bronchito ir LOPL paūmėjimo. Kai yra ir kitų organų tuberkuliozė (pvz., kaklo limfmazgių, kaulų, inkstų ir kt.), pasireiškia jų pažeidimo simptomai. Dažniausiai plaučiuose karkalų negirdima. Svarbu prisiminti, kad ŽIV infekuotiems ir AIDS sergantiems asmenims gali nebūti tuberkuliozei būdingų simptomų. Tik pradėjus juos gydyti vaistais nuo ŽIV infekcijos, gali pasireikšti tuberkuliozei būdingi simptomai (vadinamoji imuninių reakcijų atsistatymo fazė).

Radiologiniai požymiai. Dažniausiai tuberkuliozė pažeidžia viršutines plaučių skiltis ir apatinės skilties viršūninį (šeštąjį) segmentą. Tačiau gali būti pažeisti visi plaučiai (pvz., esant miliarinei ar progresuojančiai fibrozinei kaverninei tuberkuliozei), taip pat bet kurios kitos plaučių dalys, pavyzdžiui, kai tuberkuliozės diseminacija yra bronchogeninė, gali būti pažeidžiami apatiniai plaučių segmentai.

Tuberkuliozei būdingiausi radiologiniai pokyčiai yra 1) konsolidacija (pritimimas), ypač su irimo požymiais, greta esančiais židiniams, 2) dauginiai ar keli pavieniai įvairaus dydžio, vietomis susilieję židiniai plaučiuose, 3) smulkių židinių sankaupa vienoje plaučio skiltyje, 4) ertminiai plaučių židiniai (dažniausiai vienas, du ar keli), ypač storasieniai. Gali būti daug smulkių panašaus dydžio židinių (miliarinė tuberkuliozė) arba įvairaus dydžio židinių su visais pirmiau išvardytais pažeidimais, dažniausiai visuose plaučiuose.

Tuberkuliozė taip pat gali pasireikšti skysčio kaupimusi pleuros ertmėje (dažniausiai vienoje). Tuberkuliozinis tarpuplaučio limfmazgių pažeidimas radiologiškai pasireiškia kaip prasiplėtusi plaučių šaknis (paprastai iš vienos pusės). Kartais yra pirminio tuberkuliozinio komplekso požymių (židynys plautyje, padidėję tos pusės plaučio šaknies limfmazgiai ir „takelis“ tarp jų).

Gyjant židiniams ar nedideliems infiltratams, gausėja fibrozės, aplink gali formuotis sienelė ir po tam tikro laiko galima pamatyti vieną, kartais kelis apskritimo formos šešėlius, dažniausiai nehomogeniškus. Maži tuberkuliozės židiniai gali rezorbuotis, didesni perauga jungiamuoju audiniu, susitraukia, tampa ryškesni (fibroziniai židiniai). Po kelerių ar daugelio metų, kaupiantis kalciumui, fibroziniai židiniai tampa dar aiškiau matomi (kalcinatai). Svarbu prisiminti, kad neradus šių požymių paneigti plaučių tuberkuliozės negalima.

Nors krūtinės ląstos rentgeninio tyrimo duomenų dažniausiai pakanka tuberkuliozei įtarti ir vėliau gydymo poveikiui stebėti, daugumai ligonių rekomenduojame atlikti ir krūtinės ląstos KT, nes šis tyrimas gali nepalyginti daugiau ir išsamiau atskleisti plaučių pažeidimų pobūdį ir išplitimą. Krūtinės ląstos KT yra tikslinga visada, kai tuberkuliozė būtina atskirti nuo kitų ligų, pavyzdžiui, esant pavienių periferinių plaučių židinių, prieš numatomą bronchoskopiją.

Plaučių tuberkuliozės atranka. Tuberkuliozės atranka gali būti aktyvioji (kai asmenų aktyviai ieškoma ir kviečiama tikslingai tirtis) ir pasyvioji (kai

dėl tuberkuliozės rizikos veiksnių aiškinamasi ir prireikus tiriami pas gydytoją dėl įvairių priežasčių atėję asmenys).

Aktyvioji atranka. Aktyvioji atranka patikrai dėl tuberkuliozės rekomenduojama didelės rizikos asmenims (neseniai turėjusiems kontaktą su sergančiu atvira plaučių tuberkulioze – šeimos nariams, ypač mažiems vaikams, bendradarbiams, socialiniams partneriams ir pan.; ŽIV infekuotiems asmenims; narkomanams; ligoniams, kuriems numatomas gydymas TNF inhibitoriais ar organų transplantacija; vartojantiems imunitetą slopinančių vaistų, sergantiems plaučių silikoze, asmenims, kuriems atliekama hemodializė, ir kt.), taip pat asmenims, atsidūrusiems ten, kur infekcija gali greitai išplisti (įkalinimo įstaigose, kariuomenėje ir kt.), bei dirbantiems didelio socialinio kontakto darbą (pardavėjams, viešojo transporto, maitinimo įstaigų, medicinos darbuotojams, pedagogams ir kt.).

Pasyvioji atranka. Asmenims, kuriems dėl sveikatos būklės, socialinių kontaktų, darbo ar kitos veiklos nėra didelės rizikos užsikrėsti ar susirgti tuberkulioze, vykdoma pasyvioji atranka iširti dėl tuberkuliozės (t. y. jie tiriami tik jei yra klinikinių simptomų ir (ar) radiologinių požymių, būdingų tuberkuliozei).

Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir diferencinės diagnostikos eiga. Įtarus tuberkuliozę rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgeno tyrimą, jei reikės – ir KT, taip pat skreplių mikroskopinį tyrimą RAB aptikti, o jei yra rentgeninių plaučių pokyčių ar didelė tuberkuliozės tikimybė, – ir skreplių pasėlių dėl TM bei greituosius molekulinis genetinius diagnostikos tyrimus (apie tuberkuliozės mikrobiologinės diagnostikos metodus rašoma skyriuje „Tuberkuliozės mikrobiologinė diagnostika“).

Bronchoskopija indikuotina, kai įtariama tuberkuliozė, tačiau atlikus kelis skreplių tyrimus RAB neaptinkama, ligonis skreplių neiškosi, skrepliuose aptinkama RAB, tačiau rentgeninių tuberkuliozės požymių nėra.

Dažniausiai kraujo pokyčių būna ligoniams, sergantiems aktyvia tuberkulioze. Tai anemija, saikinga leukocitozė, leukocitų formulės nuokrypis į kairę, limfocitopenija, monocitozė, saikinga eozinofilija, padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis, trombocitozė. Tuberkuliozei nebūdinga didelė C reaktyviojo baltymo koncentracija kraujyje. Tuberkulioziniam uždegimui rimstant, limfocitų kraujyje padaugėja.

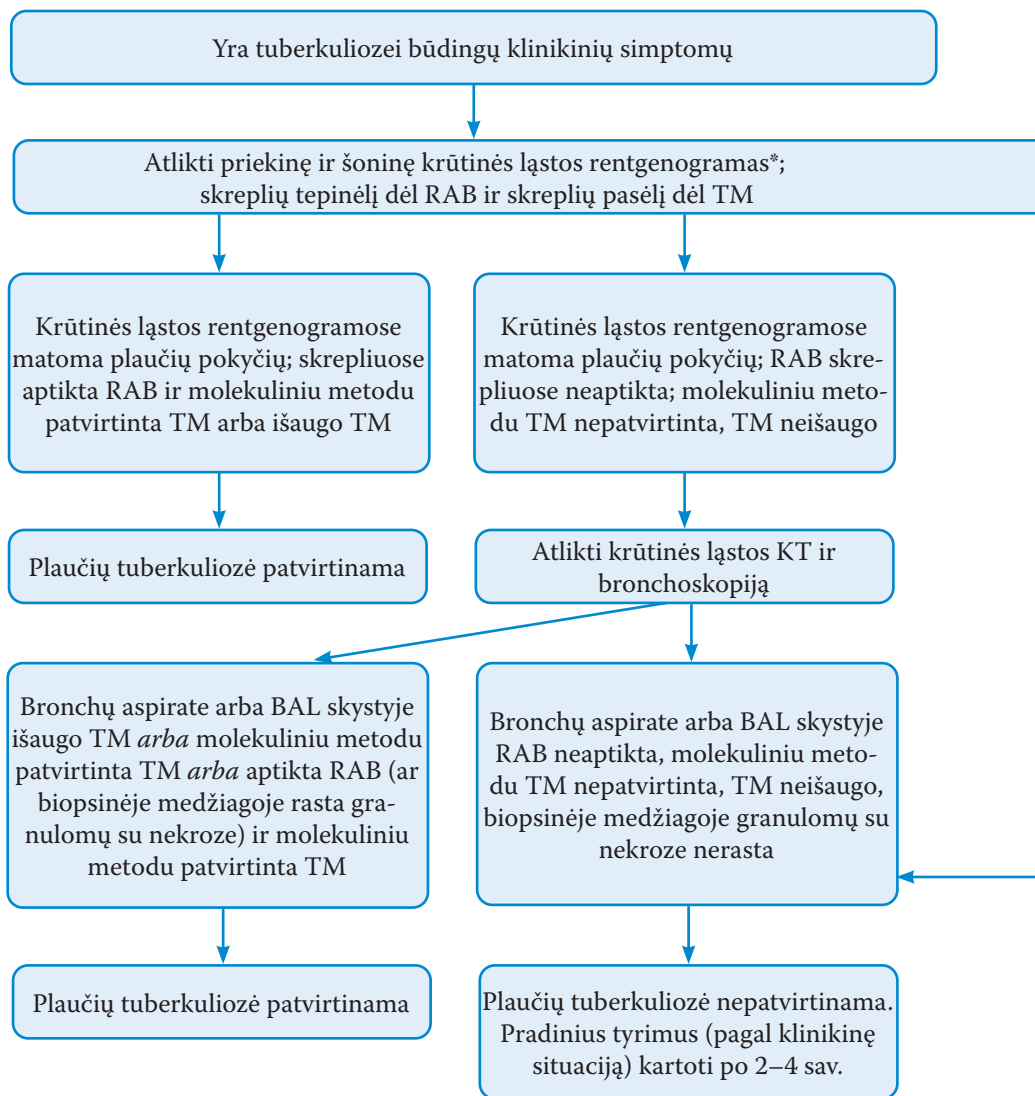
Plaučių tuberkuliozės diagnostikos algoritmas asmenims, kuriems yra tuberkuliozei būdingų simptomų, pateikiamas 5 pav., o asmenims, kuriems nėra tuberkuliozei būdingų simptomų, – 6 pav.

Plaučių tuberkuliozės diagnostikos kriterijai. Plaučių tuberkuliozę diagnozuoja gydytojas pulmonologas, įvertinęs paciento nusiskundimus, anamnezę, klinikinę būklę, objektyvios apžiūros duomenis, radiologinius, skreplių dėl TM bei histologinių tyrimų rezultatus. Kitų organų ekstrapulmoninę tuberkuliozę diagnozuoja atitinkamų sričių specialistai, bendradarbiaudami su gydytojais pulmonologais.

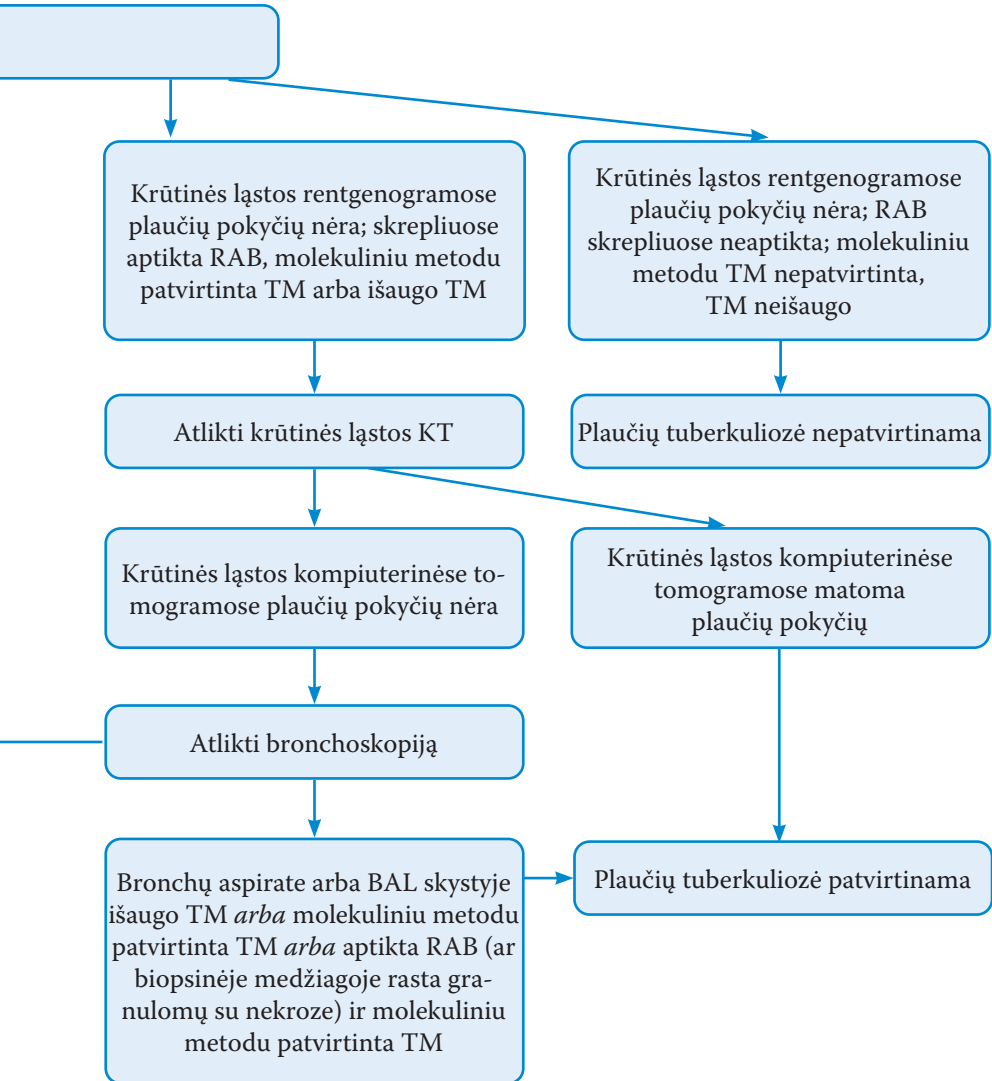
Svarbiausias neabejotinas naujai diagnozuojamos tuberkuliozės diagnostikos kriterijus yra iš tiriamosios medžiagos išaugintos ir identifikuotos TM. Kai yra būdingų klinikinių ir radiologinių požymių, tuberkuliozė gali būti diagnozuota remiantis:

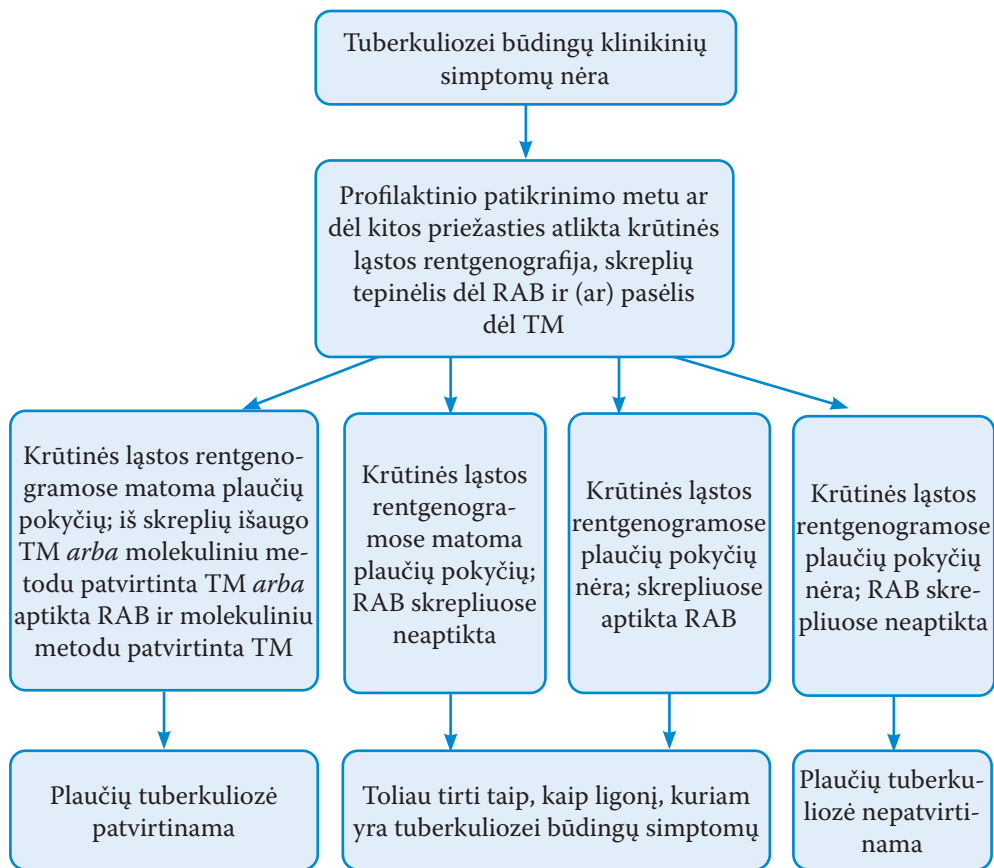
- 1) mikroskopija (aptikus RAB) ir ėminiuose molekuliniiais diagnostikos metodais patvirtinus TM *arba*
- 2) būdingais pokyčiais plaučių, pleuros ar limfmazgio biopsinėje medžiagoje (aptikus granulomų su kazeozine nekroze) *arba* kai paneigiamos kitos granulomų priežastys
- 3) respiraciniuose ėminiuose ar biopate molekuliniiais diagnostikos metodais patvirtinus TM.

Svarbu prisiminti, kad ne tuberkuliozės mikobakterijos, kaip ir TM, mikroskopuojant matomos kaip RAB. Todėl vien tik RAB aptikimas (ypač esant lokaliems židiniams plaučių pokyčiams bei bronhektazėms – tai būdinga ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeltai plaučių ligai) tuberkuliozės nepatvirtina. O granulomų su nekroze bronchų ar plaučių biopsinėje medžiagoje gali būti aptinkama sergant plaučių vaskulitu, grybeline infekcija, ne tuberkuliozės mikobakterijų sukelta plaučių liga, retai – sarkoidoze. Todėl jų specifiškumas tuberkuliozei patvirtinti nėra didelis. Tik pleuros biopatuose aptiktos granulomos su nekroze yra pakankamai specifiskas tuberkuliozei požymis. Todėl visais atvejais reikia stengtis tuberkuliozę patvirtinti pasėlio būdu arba bent jau molekuliniiais genetiniiais diagnostikos metodais. Taip pat prisimintina, kad nei tuberkulino mėginys, nei serologiniai gama interferono testai nepadedą atskirti aktyvios tuberkuliozės nuo latentinės nei suaugusiems, nei vaikams.



5 pav. Plaučių tuberkuliozės diagnostikos algoritmas asmeniui, kuriam yra tuberkuliozei būdingų simptomų. RAB – rūgščiai atsparios bakterijos, TM – tuberkuliozės mikobakterijos, KT – kompiuterinė tomografija. *Jei yra skysčio pleuros ertmėje, atliekama pleuros ertmės punkcija ir pleuros skysčio mikroskopija dėl RAB bei pasėlis dėl TM, pleuros biopsija ir biopstatų tyrimas dėl RAB.





6 pav. Plaučių tuberkuliozės diagnostikos algoritmas asmeniui, kuriam tuberkuliozei būdingų simptomų nėra. RAB – rūgščiai atsparios bakterijos. TM – tuberkuliozės mikobakterijos.

Jei TM nerandama, tačiau yra didelė tuberkuliozės tikimybė, o ligonio būklė patenkinama, rekomenduojama ligonį toliau stebėti ir po 2–4 savaičių pakartoti tyrimus. Tik išimtiniais atvejais, kai ligonio būklė yra labai sunki, jis negali iškosėti skreplių, o atlikti bronchoskopijos dėl šios būklės neįmanoma, tuberkuliozė gali būti diagnozuojama remiantis klinikiniais simptomais ir plaučių radiologinio tyrimo duomenimis.

Gydytojas, diagnozavęs tuberkuliozę, apie tai informuoja paciento šeimos gydytoją ir Nacionalinio visuomenės sveikatos centro prie Sveikatos apsau-

gos ministerijos teritorinį padalinį pagal paciento nuolatinę gyvenamąją vietą, užpildydamas tuo metu galiojančių teisės aktų reikalaujamas formas.

Patvirtinus tuberkuliozės diagnozę, pacientas siunčiamas gydyti stacionare. Ambulatorinis gydymas galimas tik išskirtiniais atvejais gydytojų konsiliumo sprendimu. Vaistams jautria tuberkulioze sergančių suaugusių pacientų, išskiriančių TM, gydymas gali būti pradedamas arba tęsiamas ambulatoriškai, tik jei atitinka visas išdėstytas sąlygas:

- pacientas pateikė ambulatorinio gydymo prašymą, pagal paciento sveikatos būklę stacionarinis gydymas nebūtinai;
- asmuo gyvena vienas arba yra galimybė jį izoliuoti atskirame kambaryje, pacientas negyvena uždareme kolektyve (slaugos ar globos namuose, nakvynės namuose ir pan.), nėra kartu gyvenančių ikimokyklinio amžiaus vaikų ir asmenų, kurių sveikatos būklė didina riziką susirgti tuberkulioze;
- maža gydymo režimo pažeidimo ir infekcijų kontrolės priemonių nesilaikymo rizika (pacientas nepiktnaudžiauja alkoholiu, nevartoja narkotinių ir (ar) psichotropinių medžiagų, praeityje nėra pažeidęs gydymosi režimo ir kt.);
- pacientas ir kartu gyvenantys asmenys yra apmokyti laikytis gydymo režimo ir taikyti infekcijų kontrolės priemones (nesilankyti masiniuose renginiuose bei uždaroje viešose vietose, miegoti atskirame kambaryje ir kt.) iki tol, kol paciento tiriamojoje medžiagoje nebebus aptinkama RAB;
- yra rašytinis paciento įsipareigojimas laikytis gydymo režimo reikalavimų ir taikyti infekcijų kontrolės priemones; yra raštiškas kartu gyvenančių pilnamečių asmenų sutikimas dėl paciento gydymo ambulatoriškai.

TUBERKULIOZĖS MIKROBIOLOGINĖ DIAGNOSTIKA

Mikroskopijos metodas rūgščiai atsparioms bakterijoms aptikti. Mikroskopijos metodas yra vienas pigiausių ir paprasčiausių tuberkuliozės (TB) mikrobiologinės diagnostikos metodų. Tačiau nepaisant visų tyrimo pranašumų rūgščiai atsparių bakterijų (RAB) mikroskopija neleidžia atskirti tuberkuliozės mikobakterijų (TM) nuo ne tuberkuliozės mikobakterijų (anksčiau vadintų atipinėmis) ar nuo *Mycobacterium* genčiai nepriklausančių RAB (*Nocardia spp.*, *Actinomyces spp.*, *Rhodococcus ssp.* ir kt.), taip pat gyvybingų mikobakterijų nuo negyvybingų, vaistams jautrių nuo vaistams atsparių TM padermių. Kadangi metodo jautrumas santykinai nedidelis (mikroskopuojant mikobakterijos paprastai aptinkamos esant jų koncentracijai ne mažesnei kaip 10 000 bakterijų viename ėminio mililitre), mikroskopijos tyrimas negali pakeisti pasėlio metodo, tačiau juo išaiškinami didžiausią epideminį pavojų keliantys TB sergantys asmenys bei vertinamas gydymo efektyvumas. Vien RAB aptikimas skrepliuose nepatvirtina TB diagnozės, todėl PSO rekomenduoja molekuliniais metodais nustatyti *Mycobacterium tuberculosis* kompleksui priklausančių sukėlėjų nukleorūgštis.

Kai įtariama plaučių TB, rekomenduojama atlikti trijų skreplių ėminių (bent du jų turėtų būti surinkti ryte) mikroskopiją. Minimalus skreplių ėminio kiekis yra 3 ml, optimalus 5–10 ml. Vadovaujantis PSO rekomendacijomis, mikroskopijos skaičių galima sumažinti iki dviejų tik tuomet, kai TB tyrimus atliekančios laboratorijos dalyvauja išorinio kokybės vertinimo programoje ir užtikrina gerą šių tyrimų atlikimo kokybę.

RAB aptikti yra atliekama tiesioginė (neapdoroto ėminio) ir specialiais metodais apdorotų koncentruotų klinikinių ėminių mikroskopija. Mikroskopijos tyrimo jautrumas, palyginti su pasėliu, yra 25–75 proc., nes priklauso nuo ėminio rūšies, tinkamo ėminio surinkimo, jo kiekio, RAB dažymo metodo bei tyrimo atlikimo kokybės. Mikroskopijos tyrimo jautrumas yra mažesnis tiriant vaikų ir TB sergančių asmenų, infekuotų žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV), skreplių ėminus.

Mikobakterijos išsiskiria savo storu lipidiniu ląstelės apvalkalu, kuris dažymo metu sulaiko biocheminius dažus ir nenusiplauna blukinant rūgštis alkoholio turinčiais reagentais (dėl šio reiškinio mikobakterijos yra vadinamos rūgščiai atspariomis bakterijomis). Yra keli mikobakterijų dažymo būdai. Fluorescencinis dažymo būdas dažniausiai naudojamas kaip atrankinis RAB aptikimo metodas. Tačiau siekiant išvengti klaidingai teigiamų rezultatų, visi fluorochrominiais dažais dažyti tepinėliai, kuriuose randama RAB, turi būti perdažomi Cylio ir Nilseno (*Ziehl–Nielsen*) būdu RAB patvirtinti.

Šviesos mikroskopija. Cylio ir Nilseno būdu dažyti tepinėliai tiriami šviesos mikroskopu su aliejaus imersija. Tyrimo rezultato vertinimas atliekamas vadovaujantis PSO ir Tarptautinės tuberkuliozės ir plaučių ligų draugijos skale. Tepinėlių skaičius, tenkantis vienam tyrėjui per dieną, turėtų neviršyti 20–25, nes per didelis darbo krūvis stipriai sumažina mikroskopavimo kokybę. Paskaičiuota, kad 100 000 gyventojų pakanka turėti vieną mikroskopijos centrą Cylio ir Nilseno būdu dažytiems tepinėliams tirti.

Fluorescencinė mikroskopija. Tai jautresnis nei šviesos mikroskopija metodas, tačiau pasižymintis mažesniu specifiskumu, todėl patvirtinti plaučių TB remiantis tik fluorescencinės mikroskopijos rezultatais nerekomenduojama (didelė klaidingai teigiamų rezultatų tikimybė). TB laboratorijoms patartina fluorescencinę mikroskopiją naudoti tik tuomet, kai tepinėlių skaičius per dieną viršija 30. Tradiciniai fluorescenciniai mikroskopai turi kvarcines-halogenines arba gyvsidabrio kvarcines lempas, kurios yra palyginti brangios ir kenksmingos darbuotojams.

Šviesos diodų, arba LED (angl. LED – *light-emitting diode*), mikroskopija. LED fluorescencinė mikroskopija pasižymi didesniu diagnostiniu tikslumu negu tradicinė fluorescencinė mikroskopija ir lenkia šviesos mikroskopiją (vidutiniškai 10 proc.). Dėl šios priežasties PSO specialistai rekomenduoja pakeisti įprastus fluorescencinius ir šviesos mikroskopus LED mikroskopais. Naudoti LED mikroskopus apsimoka ir ekonominiu požiūriu. LED mikroskopuose įrengti šviesos diodai yra palyginti nebrangus šviesos šaltinis, todėl šiems mikroskopams ir jų priedams reikia mažiau elektros energijos nei tradiciniams fluorescenciniams mikroskopams. Be to, šviesos diodų lemputių veikimo laikas yra ilgesnis.

Pasėlio metodai. Pasėlio metodas yra brangesnis, sudėtingesnis ir trunka ilgiau nei mikroskopija, nes jam reikia specialių mikobakterijų auginimo sąlygų ir ėminio apdorojimo, specialios laboratorinės įrangos, apmokyto personalo bei atitinkamos biologinės saugos.

Mikobakterijų augimas gali būti patvirtinamas vizualiai (pagal specifines morfologines mikroorganizmo kolonijų savybes) arba automatizuotu būdu pagal mikobakterijų deguonies suvartojimą. Visais atvejais, išaugus mikobakterijoms, pasėliai turi būti patvirtinti atliekant *M. tuberculosis* komplekso identifikaciją. Pasėlyje išaugintos TM patvirtina TB diagnozę, leidžia iširti jų jautrumą vaistams nuo TB.

Prieš sėjant į mitybinę terpę ėminys yra apdorojamas, kad būtų sunaikinti nespecifiniai mikroorganizmai bei suskystintas pats ėminys. Tam tikru laipsniu visi ėminių apdorojimo metodai yra žalingi mikobakterijoms, todėl pasėlio metodo jautrumas nesiekia 100 proc. Palyginti su mikroskopija, pasėlis yra daug jautresnis metodas (TM išauga pasėlyje jų koncentracijai esant apie 100 bakterijų viename ėminio mililitre). Tokiu būdu išaiškinama dar 30–50 proc. TB atvejų, kurių nepavyko patvirtinti mikroskopijos metodu. Pasėlio specifiskumas yra iki 100 proc. ir yra laikomas auksiniu TB laboratorinės mikrobiologinės diagnostikos standartu.

Mikobakterijų auginimui pasėlyje gali būti naudojamos specifinės pusiau selektyvios ir selektyvios standžiosios bei skystosios mitybinės terpės. Dažniausiai TM auginti naudojamos standžiosios Levenšteino ir Jenseno (*Löwenstein–Jensen*) ir *Middlebrook* terpės. Jos nesunkiai pagaminamos ir yra pigesnės nei skystosios, tačiau dėl lėto mikobakterijų augimo mikroorganizmų kolonijos pastebimos tik po 3–8 savaičių, ypač jei ėminyje TM koncentracija yra nedidelė.

Naudojant skystąsias mitybines terpes, mikobakterijų auginimo laikas gali sutrumpėti iki 1–3 savaičių. Ankstyvai TB diagnostikai ir TM jautrumo vaisiams tyrimui atlikti PSO ekspertai rekomenduoja naudoti neradioaktyvias komercines „Bactec MGIT 960“ skystąsias terpes. Visuomet rekomenduojama ėminius sėti į skystąją terpę, įtariant ekstrapulmoninę TB, mikroskopiškai neigiamą TB, vaikų ėminius, ŽIV-TB koinfekcijos atveju, esant vaistams atspariai TB gydymo efektyvumui vertinti. Tačiau pasėlio skystojoje terpėje

tyrimas yra brangesnis, dažniau gali būti užteršiamas kitais mikroorganizmais ir jam atlikti reikia griežtesnių biologinės saugos priemonių.

TM kultūrų išskyrimo efektyvumas tiesiogiai priklauso nuo etapo prieš ištyrimą darbo organizavimo (būtinai kokybiškas ėminio surinkimas, tinkamos gabenimo į laboratoriją sąlygos ir pristatymo greitis) ir TB laboratorijos darbo kokybės (tinkamo ėminių apdorojimo, kokybiškų mitybinių terpių, tikslios pasėlių inkubacijos temperatūros ir kt.).

Svarbu žinoti, kad dėl atsitiktinių laboratorinių klaidų bei galimos kryžminės tiriamosios medžiagos taršos (dėl aerozolių susidarymo atliekant pasėlių) gali pasitaikyti klaidingai teigiamų rezultatų. Todėl visuomet laboratorinių tyrimų rezultatus būtina vertinti kritiškai, atsižvelgus į klinikinių ir radiologinių tyrimų duomenis. Kai būtina, pasėlio tyrimą reikia kartoti.

Mikobakterijų identifikacija. Labai svarbu iširti, ar visos laboratorijoje išskirtos mikobakterijų kultūros priklauso *M. tuberculosis* kompleksui. Kiekviena išauginta mikobakterijų kultūra turi būti identifikuojama imunochromatografiniu metodu, aptinkančiu MPB64 baltymą, kurio raiška pasižymi *M. tuberculosis* komplekso mikobakterijos. Kai kurios *M. tuberculosis* kompleksui priklausančios *M. bovis* BCG (lot. *bacillus Calmette-Guerin*) padermės (*Copenhagen, Glaxo, Pasteur, Tice*) ir retais atvejais kai kurios kitos komplekso rūšys nepasižymi MPB64 baltymo raiška, todėl imunochromatografinio tyrimo rezultatas gali būti neigiamas. Tokiais atvejais papildomai atliekamas genetinis tyrimas mikobakterijų rūšiai identifikuoti. Genetiniais tyrimais *M. tuberculosis* komplekso mikobakterijos diferencijuojamos iki rūšių. Jei negydytam ligoniui nustatomas atsparumas pirmos eilės vaistams nuo TB, svarbu nepamiršti, kad TM kultūra gali būti užteršta ir ne tuberkuliozės mikobakterijomis, kurias būtina identifikuoti iki rūšių.

Molekulinės biologijos diagnostikos metodai. Molekuliniai mikobakterijų aptikimo metodai yra pranašesni TB diagnozuoti, nes yra greitesni, jautrūs, specifiški, gerai standartizuoti ir reikalauja mažesnės biologinės saugos. Molekulinės biologijos diagnostikos metodais galima labai greitai (iki 48 val.) aptikti *M. tuberculosis* kompleksą, identifikuoti kompleksui priklausančias mikobakterijų rūšis, nustatyti daugelį kliniškai svarbių ne tuberkuliozės mikobakterijų rūšių bei iširti TM padermių atsparumą rifampicinui (arba rifampicinui ir izoniazidui kartu), fluorochinolonams, leidžiamiesiems antros

eilės vaistams (kanamicinui, amikacinui ir kapreomicinui), protionamidui, pirazinamidui. PSO rekomenduoja nebeteikti atsparumo kanamicinui ir kapreomicinui rezultatų, nors reagentų gamintojai vis dar įtraukia šiuos vaistus į bendrus reagentų rinkinius su fluorochinolonais ir amikacinu.

Molekulinės biologijos diagnostika grindžiama bakterijų nukleorūgščių išskyrimu iš grynos bakterijų kultūros ar tiesiogiai iš apdoroto ėminio (pvz., skreplių) ir *M. tuberculosis* kompleksui specifinių genų aptikimu. Taip pat šiais metodais galima nustatyti mikobakterijų genų mutacijas, lemiančias atsparumą vaistams nuo TB, pavyzdžiui, *rpoB* geno mutacijos lemia TM atsparumą rifampicinui, *katG* geno mutacijos – didelį atsparumą izoniazidui, *inhA* geno mutacijos – nedidelį atsparumą izoniazidui ir atsparumą protionamidui, *gyrA* ir *gyrB* genų mutacijos – atsparumą fluorochinolonams, *rrs* geno ir *eis* geno promotoriaus mutacijos – atsparumą leidžiamiesiems antros eilės vaistams.

Vadovaujantis PSO rekomendacijomis, greitajai DVA-TB ar tik rifampicinui atsparios TB diagnostikai siūloma naudoti komercinius atvirkštinės hibridizacijos su specifiniais žymenimis (angl. *line-probe assays*, arba LPA) ir realaus laiko polimerazės grandininės reakcijos (RT-PGR) molekulinis tyrimus.

Vis dėlto, molekulinės diagnostikos metodai negali visiškai pakeisti klasikinių mikroskopijos, pasėlio ir fenotipinių jautrumo vaistams nuo TB tyrimo metodų, nes dėl nepakankamo jautrumo ir specifiškumo tam tikrais atvejais galimi klaidingai teigiami ir neigiami rezultatai.

Kilpinės izoterminės amplifikacijos metodu (angl. *loop-mediated isothermal amplification*, TB-LAMP) per 1 val. aptinkama *M. tuberculosis* komplekso DNR iš mikroskopiškai teigiamų ir neigiamų skreplių (metodas nėra pritaikytas kitiems ėminių tipams tirti). Tai rankinis tyrimo metodas, paremtas nuo temperatūros nepriklausomu sukėlėjo DNR gausinimu mėgintuvėlyje, kai pagausinti produktai matomi akimi ultravioleto šviesoje. TB-LAMP gali būti naudojamas kaip alternatyva skreplių mikroskopijai ir Xpert MTB/RIF tyrimams, nes metodo jautrumas siekia 78–80 proc., o specifiškumas – 98 proc. Visgi plačiau naudoti šį metodą neleidžia tai, kad juo nenustatomas atsparumas rifampicinui.

Atvirkštinės hibridizacijos su specifiniais žymenimis metodai. Šiais molekulinės diagnostikos metodais išskiriama sukėlėjo DNR iš TM kultūros arba tiesiogiai iš apdoroto éminio. Aptinkamas *M. tuberculosis* kompleksas ir genų mutacijos, lemiančios atsparumą pirmos ar antros eilės vaistams. Pagrindinis šių metodų privalumas yra greitas (iki 48 val.) atsparumo rifampicinui, izoniazidui ir protionamidui (naudojant GenoType MTBDR_{plus} v2.0 reagentų rinkinį) arba fluorochinolonams ir leidžiamiesiems (kanamicinui, amikacinui ir kapreomicinui) antros eilės vaistams nustatymas (naudojant GenoType MTBDR_{sl} v2.0 reagentų rinkinį).

PSO rekomenduoja, nustačius *M. tuberculosis* komplekso DNR ir atsparumą rifampicinui RT-PGR metodu, atlikti LPA, siekiant greičiau nustatyti atsparumą kitiems vaistams. Vis dėlto, LPA negali pakeisti tradicinio pasėlio ir jautrumo vaistams tyrimų, nes nustatomos tik dažniausios mutacijos ir tik tam tikruose genuose ar jų fragmentuose. Mutacijų, lemiančių atsparumą vaistams, nustatymo specifiškumas ir jautrumas varijuoja priklausomai nuo mutacijos dažnio populiacijoje ir techninių tyrimo atlikimo subtilybių. Dėl šių priežasčių nustačius mutacijos negalima visiškai paneigti atsparumo buvimo. Tiriant atsparumą izoniazidui, LPA tyrimo jautrumas yra mažesnis (vidutiniškai 85 proc.) nei pasėlio, todėl visuomet rekomenduojama tirti fenotipinį atsparumą, ypač tais atvejais, kai jis neaptinkamas LPA metodu. Nepaisant to, tam tikrais atvejais LPA yra pranašesnis už fenotipinius metodus, pavyzdžiui, yra įrodyta, kad D94G ir A90V mutacijos *gyrA* gene yra reikšmingai susijusios su atsparumu fluorochinolonams, tačiau jautriu fenotipu daliai TM padermių. LPA tyrimų interpretavimas turi būti atliekamas vadovaujantis PSO rekomendacijomis, o ne reagentų gamintojo instrukcija. LPA tyrimas gali būti atliekamas TB laboratorijose, kuriose yra įrengtos molekulinės diagnostikos patalpos.

Nipro Genoscholar PZA-TB II tyrimas (Japonija). LPA metodu pagrįstas tyrimas, atliekamas tik iš DNR mėginių, išskirtų iš TM kultūrų, o atsparumas pirazinamidui nustatomas pagal 48 laukinio tipo žymenis *pncA* gene. PSO rekomenduoja tyrimą atlikti vietoje fenotipinio jautrumo pirazinamidui tyrimo (sąlyginė rekomendacija).

Xpert MTB/RIF tyrimas. Xpert MTB/RIF reagentų rinkiniu atliekamas visiškai automatizuotas nukleorūgščių išskyrimas, gausinimas ir aptikimas (RT-PGR metodu) *GeneXpert*[®] (Cepheid, JAV) sistema, kuri leidžia dar grei-

čiau (iki 2 val.) aptikti ir identifikuoti *M. tuberculosis* komplekso DNR bei sukėlėjo atsparumą rifampicinui pagal 81 bazių poros ilgio seką *rpoB* gene. Xpert MTB/RIF tyrimas gali būti naudojamas suaugusiųjų ir vaikų skrepliams (neapdorotiems arba apdorotam skreplių sedimentui), kitiems respiraciniams ir ekstrapulmoniniams ėminiams (likvorui, skrandžio išplovoms, limfmazgio ar kito audinio biopstatui) tirti. Xpert MTB/RIF rekomenduojama naudoti kaip pradinį diagnostinį tyrimą suaugusiesiems ir vaikams, kuriems yra didelė TB rizika, ypač DVA-TB ir TB-ŽIV koinfekcijos atveju.

Vienas svarbiausių šio metodo privalumų yra didelis jautrumas ir specifiskumas, atliekant tyrimą iš respiracinių ėminių. Xpert MTB/RIF tyrimo jautrumas aptinkant TB sukėlėjo nukleorūgštis yra 68–88 proc., o specifiskumas – 98–99 proc. Xpert MTB/RIF yra daug jautresnis nei mikroskopija, todėl palengvina nustatyti TB diagnozę ŽIV infekuotiems asmenims. Palyginti su auksiniu standartu laikomu fenotipiniu jautrumo vaistams tyrimu, Xpert MTB/RIF jautrumas nustatant atsparumą rifampicinui siekia 95 proc., o specifiskumas – 98 proc. Pažymėtina, kad nustatomos tik dažniausios ir tik 81 bazių poros *rpoB* geno fragmente įvykstančios mutacijos, todėl neaptikus mutacijų negalima visiškai paneigti atsparumo buvimo.

Xpert MTB/RIF Ultra tyrimas yra jautresnis ir greitesnis (iki 1,5 val.) nei Xpert MTB/RIF tiriant mikroskopiškai neigiamus respiracinius ir ekstrapulmoninius ėminus, nes *M. tuberculosis* komplekso nukleorūgščių aptikimas paremtas ne vien 81 bazių poros ilgio *rpoB* geno sekos, bet daug kartų pasikartojančių *IS6110* ir *IS1081* sekų aptikimu sukėlėjo genome. Dėl didelio metodo jautrumo aptinkami sukėlėjo DNR pėdsakai – ypač mažas TB sukėlėjo kiekis mėginyje, ir šis radinys turi būti interpretuojamas kaip tikrai teigiamas rezultatas ligoniams, sergantiems ŽIV, vaikams ir atliekant tyrimą iš ekstrapulmoninių ėminių. Xpert MTB/RIF Ultra rekomenduojama pakartoti iš naujo ėminio, jeigu aptinkami DNR pėdsakai asmenims, neinfekuotiems ŽIV, taip pat nustačius atsparumą rifampicinui, tačiau įtariant vaistams jautrią TB ir nesant DVA-TB rizikos veiksnių.

Xpert MTB/RIF tyrimas yra lengvai atliekamas, tam reikia minimalių biologinės saugos sąlygų ir personalo mokymo, todėl šį tyrimą gali atlikti tiek TB laboratorijos, tiek TB mikroskopijos centrai. Tačiau jis negali pakeisti mikroskopijos, pasėlio ir jautrumo vaistams tyrimų, kurie būtini gydymo efektyvumui vertinti bei atsparumui kitiems vaistams nuo TB nustatyti. Pacien-

tams, kuriems DVA-TB rizika nėra didelė, tačiau jų pirminis Xpert MTB/RIF tyrimo rezultatas dėl atsparumo rifampicinui yra teigiamas, šis tyrimas turi būti kartojamas siekiant išvengti metodologinių tyrimo klaidų. Xpert MTB/RIF tyrimas nėra tinkamas gydymo efektyvumui vertinti, nes PGR metodu aptinkamos gyvybingų ir negyvybingų TM nukleorūgštys, kurios gali būti randamos net kelerius metus po TB infekcijos (ypač didelio sergamumo populiacijose). Esant nesutapimams tarp Xpert MTB/RIF tyrimo ir fenotipinių jautrumo vaistams nuo TB tyrimų arba LPA, tokių TM kultūrų DNR mėginiai turėtų būti sekvenuojami.

Xpert MTB/XDR tyrimas. Nustačius *M. tuberculosis* kompleksui priklausančių sukėlėjų DNR ir atsparumą rifampicinui (arba įtariant atsparumą izoniazidui), gali būti atliekamas kitas RT-PGR metodu grįstas tyrimas *GeneXpert*[®] (Cepheid, JAV) sistemoje. Šiam tyrimui atlikti reikia instaliuoti 10 spalvų GeneXpert sistemos modulį (Xpert MTB/RIF pakanka 6). Xpert XDR-TB reagentų rinkiniu per 2 val. nustatoma *M. tuberculosis* kompleksui priklausančių sukėlėjų DNR, atsparumas izoniazidui, fluorochinolonams, injekciniams antros eilės vaistams, etionamidui. Lyginant su LPA metodais, Xpert MTB/XDR reagentų rinkiniais atsparumas izoniazidui nustatomas ne tik pagal *katG*, *inhA* genus, bet ir pagal mutacijas, įvykstančias *fabG1* gene, *oxyR* – *ahpC* tarpgeninėse sekose. Tyrimo jautrumas (64,7–93,1 proc.) ir specifiskumas (98,3–100 proc.) priklauso nuo vaisto. Gamintojo duomenimis, atliekant tyrimą iš neapdorotų ėminių, nustatymo riba siekia 136 kolonijas formuojančius vienetus (KFV) mililitre, o iš apdorotų – 86 KFV/ml.

Truenat MTB, Truenat MTB Plus, Truenat MTB-RIF Dx (Molbio Diagnostics, Indija). RT-PGR metodu (Truenat MTB ir Truenat MTB Plus) ant lusto per valandą nustatoma *M. tuberculosis* kompleksui priklausančių sukėlėjų DNR pagal *nrdZ* ir *IS6110* genus (nustatymo riba – 30 KFV/ml). Nustačius teigiamą tyrimo rezultatą, atliekamas papildomas tyrimo etapas atsparumui rifampicinui aptikti (Truenat MTB-RIF Dx) naudojant pirmo etapo metu išskirtą DNR mėginį. Atsparumas rifampicinui nustatomas pagal RT-PGR pradmenų lydimosi kreivių analizę ir papildomai užtrunka dar valandą.

Abbott RealTime MTB ir Abbott RealTime RIF/INH sistema (JAV). Abbott Molecular gamintojas yra sukūręs du reagentų rinkinius TB diagnostikai: *M. tuberculosis* komplekso sukėlėjų nukleorūgštims nustatyti (pagal

IS6110 ir *pab* geną), atsparumui rifampicinui (pagal mutacijas *rpoB* gene) ir izoniazidui (pagal mutacijas *katG*, *inhA* genuose) nustatyti RT-PGR metodu. Atliekant šiuos tyrimus turi būti naudojamas nuklenksmintas neapdorotas ėminys arba nuklenksmintas apdoroto ėminio sedimentas, arba DNR mėginys, išskirtas pirmo tyrimo metu. Mėginio nuklenksminimo etapas papildomai užtrunka 1 valandą. Atlikti abu tyrimus iš viso užtrunka iki 10,5 valandos.

BD MAX MDR-TB sistema (Becton Dickinson, JAV). RT-PGR metodu per 4 val. nustatoma *M. tuberculosis* kompleksui priklausančių sukėlėjų DNR (pagal *IS6110*, *IS1081* ir vienos kopijos geno *devR* taikini), atsparumas rifampicinui (pagal mutacijas *rpoB* gene) ir izoniazidui (pagal mutacijas *katG*, *inhA* genuose). Gamintojo duomenimis, detekcijos limitas siekia 0,5 KFV/ml aptinkant sukėlėjo DNR ir 6 KFV/ml aptinkant atsparumą rifampicinui ir izoniazidui.

Roche cobas MTB ir cobas MTB-RIF/INH sistema (Šveicarija). Roche gamintojas yra sukūręs du reagentų rinkinius TB diagnostikai: *M. tuberculosis* komplekso sukėlėjų nukleorūgštims nustatyti (pagal 16S rRNR, *esx* genus), atsparumui rifampicinui (pagal mutacijas *rpoB* gene) ir izoniazidui (pagal mutacijas *katG*, *inhA* genuose) nustatyti RT-PGR metodu per 4,5 valandos. Atliekant šiuos tyrimus turi būti naudojamas nuklenksmintas apdoroto ėminio sedimentas.

Bruker-Hain Lifesciences FluoroType MTB (Ver 1.0) ir FluoroType MTBDR (Ver 2.0) (Vokietija). Bruker-Hain Lifescience gamintojas yra sukūręs du RT-PGR metodu pagrįstus reagentų rinkinius TB diagnostikai: FluoroType MTB (Ver 1.0) aptinka *M. tuberculosis* komplekso sukėlėjų nukleorūgštis (pagal *IS6110* geną), o FluoroType MTBDR (Ver 2.0) – atsparumą rifampicinui (pagal mutacijas *rpoB* gene) ir izoniazidui (pagal mutacijas *katG*, *inhA* genuose) per 3 val., neįskaitant nukleorūgščių išskyrimo. Nukleorūgščių išskyrimas gali būti automatizuotas arba rankinis.

Naujos kartos sekoskaita. Naujos kartos sekoskaitos metodais gali būti atliekama genų taikinių (angl. *targeted sequencing*) arba sukėlėjo viso geno sekoskaita (VGS). VGS metodu galima ne tik nustatyti TM atsparumą vaistams, bet ir identifikuoti TM rūšį, genetinę liniją, atlikti epidemiologinius tyrimus šalies viduje ir tarp skirtingų šalių. 2021 m. PSO ekspertai pa-

rengė *M. tuberculosis* komplekso sukėlėjų mutacijų, susijusių su atsparumu vaistams, katalogą, kuris yra reguliariai atnaujinamas ir naudojamas kaip referentinis šaltinis interpretuojant nustatytų mutacijų reikšmingumą fenotipui. VGS leidžia tirti ne tik dažniausias mutacijas, bet ir aptikti naujas, dar nežinomas atsparumą vaistams lemiančias mutacijas. VGS paremti tyrimai susideda iš šių etapų: genomines sukėlėjo DNR išskyrimo, DNR mėginio paruošimo sekoskaitai, sekoskaitos, bioinformacinės duomenų analizės, tyrimo rezultatų protokolo parengimo. Dažniausios TM genomui sekvenuoti naudojamos naujos kartos sekoskaitos platformos yra *Illumina*, *Oxford Nanopore*, *Ion Torrent* ir kt.

Naujos kartos sekoskaita yra pritaikoma ir TM genų taikinių sekoskaitai, kai sekvenuojami tik tam tikri genai ar jų fragmentai. *DeepLex-MycTB* (GenoScreen, Prancūzija) – viena žinomiausių platformų, skirtų TM taikinių sekoskaitai su integruotu bioinformacinės duomenų analizės etapu. Per 48 val. nustatoma TM rūšis, genetinė linija, atsparumas rifampicinui, izoniazidui, etambutoliui, pirazinamidui, fluorochinolonams, amikacinui, kanamicinui, kapreomicinui, streptomycinui, etionamidui, bedakvilinui, klofaziminui, linezolidui.

Greitieji antigenų / antikūnų testai. PSO griežtai pasisako prieš greituosius antikūnų ar antigenų serologinius testus aktyviai TB nustatyti iš kraujo. Nėra įrodymų, kad rezultatai yra patikimi, nustatoma daug klaidingai teigiamų ir klaidingai neigiamų tyrimų rezultatų, todėl kyla grėsmė pacientų ir visuomenės sveikatai. PSO ragina naudoti tik rekomenduojamus mikrobiologinius ir molekulinis metodus TB nustatyti.

Fenotipiniai tuberkuliozės mikobakterijų jautrumo vaistams tyrimų metodai. Gydant TB ligonį svarbu laiku ištirti TM jautrumą vaistams. Jautrumo vaistams tyrimus (JVT) rekomenduojama atlikti: naujiems ligoniams prieš pradėdant gydymą; kai gydant naują TB atvejį, skrepliuose randamos RAB 3-ią, 5-ą ar vėlesnę gydymo mėnesį; anksčiau gydytiems nuo TB; sergantiems ŽIV infekcija; turėjusiems kontaktą su vaistams atsparia TB sergančiu ligoniu.

Yra žinoma daug įvairių TM JVT atlikimo metodų. Juos galima suskirstyti į dvi pagrindines grupes: fenotipiniai metodai – jais sužinoma, ar TM padermė auga pasėjus ėminį į terpę su pasirinktu vaistu nuo TB (t. y. atspari) arba

jos augimas slopinamas (t. y. jautri), ir genotipo nustatymo metodai – jais patikslinamos TM specifinės genų mutacijos, susijusios su atsparumu tam tikriems vaistams nuo TB.

Fenotipiniai JVT metodai naudojant PSO patvirtintas kritines koncentracijas (angl. *critical concentration*) yra atliekami standžiosiose (Levenšteino ir Jenseno, *Middlebrook*) ir skystosiose (Bactec MGIT 960) mitybinėse terpėse ir yra skirstomi į tiesioginius ir netiesioginius. Naudojant tiesioginį fenotipinio tyrimo metodą, koncentruotas ėminys tiesiogiai pasėjamas į terpę su vaistais ir be vaistų. Tiriant TM jautrumą *netiesioginiu* tyrimo būdu, į terpę su vaistais yra pasėjama suspensija, kuri gaunama iš išaugusios grynos TM kultūros.

Netiesioginiai fenotipiniai JVT metodai yra labiausiai ištyrinėti ir dažniausiai naudojami TB mikrobiologinei diagnostikai. Standžiosiose terpėse gali būti naudojami proporcijų, absoliučių koncentracijų ir atsparumo proporcijų metodai, skystosiose – proporcijų metodas.

Nors fenotipiniai JVT geriausiai patvirtina vaistams atsparią TB, visgi šių tyrimų atlikimo laikas yra gana ilgas, o tyrimų tikslumas nustatant atsparumą įvairiems vaistams yra skirtingas. Atliekant JVT skystosiose mitybinėse terpėse, rezultatų gavimo laikas sutrumpėja iki 7–10 dienų, palyginti su 2–4 savaitėmis, kai tie patys tyrimai atliekami standžiosiose terpėse.

Jautrumo pirmos eilės vaistams nuo tuberkuliozės tyrimai. Tiksliausi rezultatai gaunami tiriant TM jautrumą rifampicinui ir izoniazidui, mažiau tikslūs – streptomycinui, etambutoliui ir pirazinamidui.

Fenotipiniai jautrumo vaistams tyrimų metodai, naudojant kritines vaistų koncentracijas, patvirtintas PSO, yra laikomi referentiniu atsparumo rifampicinui nustatymo standartu (1 lentelė). Tačiau 2021 m. buvo pastebėta, kad atsparumas rifampicinui, nulemtas šešių ribinių *rpoB* geno mutacijų (angl. *borderline resistance*), nebuvo aptinkamas fenotipiniais JVT metodais. Vadovaudamiesi šiais radiniais PSO ekspertai dvigubai sumažino bene 60 metų naudotą rifampicino kritinę koncentraciją nuo 1,0 mg/l iki 0,5 mg/l Bactec MGIT 960 ir *Middlebrook* 7H10 agare. Tokie pokyčiai įrodo, kad fenotipiniai JVT metodai gali būti laikomi auksiniu standartu tik tuomet, jei kritinės koncentracijos yra reguliariai peržiūrimos ir turimas pakankamas kiekis duomenų apie molekulinis atsparumo vaistams vystymosi mechanizmus.

PSO rekomenduoja naujai išaiškintais atvejais TM JVT atlikti skystosiose terpėse Bactec MGIT 960 sistema. Šis metodas, palyginti su JVT standžiojoje terpėje, yra greitesnis, saugesnis, nes sistema yra automatizuota ir naudojami nedūžtantys plastikiniai mėgintuvėliai. Metodo trūkumai: brangesnis, didesnė mėginio užteršimo nespecifiniais mikroorganizmais rizika.

Jautrumo antros eilės vaistams nuo tuberkuliozės tyrimai. Fenotipiniai jautrumo antros eilės vaistams tyrimai skystojoje Bactec MGIT terpėje yra laikomi auksiniu standartu. Vis dėlto, jautrumo antros eilės vaistams nuo TB tyrimo rezultatai yra mažiau tikslūs. PSO ekspertai rekomenduoja atsparia TB sergantiems ligoniams tirti jautrumą aminoglikozidams (amikacinui), fluorochinolonams (levofloksacinui, moksifloksacinui), linezolidui, delamanidui, bedakvilinui, klofaziminui, etionamidui, protionamidui. TM jautrumas senos ir naujos kartos fluorochinolonams turi būti tiriamas tik šalyje prieinamiems vaistams, nes šios grupės vaistams būdingas nevisiškas kryžminis atsparumas. Streptomocinas turi nedidelį kryžminį atsparumą su amikacinu. Protionamidas ir etionamidas pasižymi 100 proc. kryžminiu atsparumu. Bedakvilinas ir klofaziminas gali pasižymėti kryžminiu atsparumu, esant mutacijoms *pepQ*, *Rv0678* ir kituose genuose.

Įprastu atveju JVT kai kuriems antros eilės vaistams nuo TB (cikloserinui, terizidonui, PASR, imipenemui, meropenemui) nerekomenduojama atlikti, nes JVT metodai šiems vaistams nėra standartizuoti ir laboratorijos negali užtikrinti tyrimų patikimumo ir pakartojamumo.

Jautrumo antros eilės vaistams tyrimai rekomenduojami TB laboratorijoms, galinčioms atlikti ne mažiau nei 200 tyrimų per metus. Laboratorijoms, neturinčioms galimybės užtikrinti JVT kokybės ir pakartojamumo bei gavusioms prastus išorinio kokybės vertinimo programos rezultatus, atlikti šių tyrimų nerekomenduojama.

Nekomerciniai JVT metodai yra pigesni nei komerciniai, tačiau nėra patikimi ir nerekomenduojami naudoti antros eilės vaistų nuo TB jautrumo tyrimams.

1 lentelė. Vaistų nuo TB, vartojamų JVT atlikti, kritinės koncentracijos (CC) ir klinikinės ribinės vertės (CB)

Vaistų grupė	Vaistas	Levenšteino ir Jenseno terpė*	Middlebrook 7H10 agaras*	Middlebrook 7H11 agaras*	MGIT 960*
Pirmos eilės vaistai	Izoniazidas	0,2	0,2	0,2	0,1
	Rifampicinas	40,0	0,5	1,0	0,5
	Rifabutinas	–	–	–	–
	Rifapentinas	–	–	–	–
	Etambutolis	2,0	5,0	7,5	5,0
	Pirazinamidas	–	–	–	100,0
Vaistai rifampicinui atspariai TB ir DVA-TB gydyti					
A grupė	Levofloksacinas (CC)	2,0	1,0	–	1,0
	Moksifloksacinas (CC)	1,0	0,5	0,5	0,25
	Moksifloksacinas (CB)	–	2,0	–	1,0
	Bedakvilinas	–	–	0,25	1,0
	Linezolidas	–	1,0	1,0	1,0
B grupė	Klofaziminas	–	–	–	1,0
	Cikloserinas ir terizidonas	–	–	–	–
C grupė	Etambutolis	2,0	5,0	7,5	5,0
	Delamanidas	–	–	0,016	0,06
	Pirazinamidas	–	–	–	100,0
	Imipenemas ir cilastinas	–	–	–	–
	Meropenemas	–	–	–	–
	Amikacinas	30,0	2,0	–	1,0
	Streptomocinas	4,0	2,0	2,0	1,0
	Etionamidas	40,0	5,0	10,0	5,0
	Protionamidas	40,0	–	–	2,5
	Paraaminosalicilo rūgštis	–	–	–	–

Paaiškinimas: *koncentracijos pateiktos mg/l.

TUBERKULIOZĖS KLASIFIKACIJA IR DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS

Pagal tarptautinę ligų klasifikaciją (TLK-10-AM) tuberkuliozė klasifikuojama į:

A15 – kvėpavimo organų tuberkuliozė, patvirtintą bakteriologiškai ir (arba) histologiškai;

A16 – kvėpavimo organų tuberkuliozė, nepatvirtintą bakteriologiškai ar histologiškai;

A17 – nervų sistemos tuberkuliozė;

A18 – kitų organų (kaulų ir sąnarių, urogenitalinės sistemos, odos, akių, antinksčių ir kt.) tuberkuliozė;

A19 – miliarinę tuberkuliozė.

Formuluojant diagnozę rekomenduojama nurodyti plaučių tuberkuliozės formą (infiltracinė, židininė, diseminuota ar kt.), pažeistų plaučių apimtį – skiltį. Pažeidimo apimtį pateikti trupmenos išraiška (trupmenos skaitiklis nurodo dešinįjį plautį, o vardiklis – kairįjį plautį). Skiltys nurodomos raide L ir skaičiais (1, 2, 3). Taip pat rekomenduojama nurodyti atvejo kategoriją (naujo atvejo nurodyti nereikia), atsparumą rifampicinui, izoniazidui ar daugeliui vaistų atsparią tuberkuliozė ir galiausiai komplikacijas (kraujo iškosėjimą, pleuros empiemą, pneumotoraksą ir pan.). Tuberkuliozės registracijos kategorijos nurodytos tolesniame skyriuje. Diagnozėje rašomas TLK-10-AM kodas. Diagnozių pavyzdžiai:

TLK-10-AM kodas A15.0

Infiltracinė plaučių tuberkuliozė L1/0. Nutrauktas gydymas. Rifampicinui atspari.

Kaverninė plaučių tuberkuliozė L1,2/L1. Ligos atkrytis. Daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė. Kraujo iškosėjimas. Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas.

TLK-10-AM kodas A15.1

Infiltracinė plaučių tuberkuliozė L0/1.

TLK-10-AM kodas A15.3

Infiltracinė plaučių tuberkuliozė L1/0. Nutrauktas gydymas. Rifampicinui atspari.

TLK-10-AM kodas A15.6

Tuberkuliozinis pleuritas iš dešinės.

TLK-10-AM kodas A16.0

Židininė plaučių tuberkuliozė L1/0.

TLK-10-AM kodas A19.2

Diseminuota (miliarinė) plaučių tuberkuliozė L1,2,3/L1,2. Isoniazidui atspari.

TUBERKULIOZĖS ATVEJO DOKUMENTAVIMAS IR REGISTRACIJOS KATEGORIJOS

Tuberkuliozės atvejų registracija yra vienas iš penkių DOTS strategijos elementų. Tuberkuliozės duomenų bazėje registruojami tuberkuliozės atvejai leidžia įvertinti tuberkuliozės kontrolės priemonių efektyvumą ir TM jau-trumo vaistams tyrimų duomenis, vykdyti epideminį stebėjimą, prognozuoti epidemiologinius pokyčius.

Tinkamai TB atvejų registracijai teikiama ypatinga svarba. Tuberkuliozės atvejo registracijai reikia pildyti Sveikatos apsaugos ministro įsakymais patvirtintas statistikos apskaitos formas (LR Sveikatos apsaugos ministro 2014 m. rugsėjo 19 d. įsakymas Nr. V-970).

Toliau pateikiamos svarbiausios TB atvejo registravimo įrašo formos:

- Gydytojas, diagnozavęs tuberkuliozę, sistemoje užpildo įrašų formą „Pranešimas apie nustatytą (įtariamą) susirgimą“ (F Nr. 058-089-151/a).
- Gydytojas, diagnozavęs tuberkuliozės naują atvejį, recidyvą, nutrauktą gydymą ar gydymo nesėkmę, užpildo įrašų formą „Tuberkuliozės atvejo registravimo kortelė Nr. 1“ (F Nr. 081-1-1/a).
- Patvirtinus tuberkuliozės mikobakterijų dauginio atsparumo vaistams atvejį, gydytojas užpildo įrašų formą „Tuberkuliozės mikobakterijų dauginio atsparumo vaistams nuo tuberkuliozės atvejo registravimo kortelė“ (F Nr. 081-3/a).
- Užbaigus tuberkuliozės atvejo gydymą (stacionare ar ambulatoriškai), užpildoma įrašų forma „Tuberkuliozės gydymo rezultatų registravimo kortelė Nr. 2“ (F Nr. 081-1-2/a).
- Užbaigus tuberkuliozės mikobakterijų dauginio atsparumo vaistams atvejo gydymą, gydytojas užpildo įrašų formą „Tuberkuliozės mikobakterijų dauginio atsparumo vaistams nuo tuberkuliozės gydymo rezultatų registravimo kortelė“ (F Nr. 081-4/a).

- Mirus tuberkulioze sergančiam pacientui, gydantis gydytojas užpildo įrašų formą „Pranešimas apie nustatytą (įtariamą) susirgimą“ (F Nr. 058-089-151/a) ir formą „Pranešimas apie asmens, sergančio tuberkulioze, mirties atvejį“ (F Nr. 107/a).
- Deklaravus apie ligonio išgydymą nuo tuberkuliozės, diagnozė iš aktyvios tuberkuliozės (A15–A19) keičiama į tuberkuliozės pasekmių, t. y. kvėpavimo ir kitų sistemų organų, ir nepatikslintos tuberkuliozės pasekmių diagnozę (B90.0–B90.9).

Sergantieji vaistams jautria TB skirstomi į šias atvejo registracijos kategorijas – žr. 2 lentelę.

2 lentelė. Vaistams jautrios tuberkuliozės atvejo registracijos kategorijos

Atvejo kategorija		Apibūdinimas
Naujas ligonis		Ligonis vaistais nuo tuberkuliozės negydytas arba gydytas trumpiau negu 1 mėnesį.
Anksčiau gydytas ligonis*	Ligos atkrytis	Ligonis, kuris buvo išgydytas arba jo gydymas buvo baigtas ir kuriam vėliau diagnozuotas pakartotinis bakteriologiškai patvirtintas TB epizodas.
	Nesėkmingas gydymas	Ligonis, kuris buvo gydytas vaistais nuo TB, tačiau gydymas buvo nesėkmingas: 5-ą gydymo mėnesį ar vėliau skrepliuose randama TM; bet kurioje gydymo fazėje diagnozavus DVA-TB.
	Nutrauktas gydymas	Ligonis, kuris gydymą buvo nutraukęs 2 mėnesius ar ilgiau ir mikroskopuojant skreplius aptinkama RAB.
Atvykęs iš kito krašto		Ligonis, kuris registruotas ir buvo pradėtas gydyti nuo tuberkuliozės kitoje šalyje.
Kiti atvejai		Ligoniai, kurie negali būti priskiriami pirmiau išvardytoms kategorijoms, nes nėra pakankamai duomenų apie ankstesnį gydymą: kai nežinoma, ar buvo gydytas nuo TB; ligonis gydytas nuo TB, tačiau gydymo rezultatai nežinomi; ligoniui atnaujintas gydymas, o mikroskopija ar pasėlio tyrimai dėl TM yra neigiami.

Paiškinimas: *ligonis, vaistus nuo TB vartojęs 1 mėnesį ar ilgiau.

Apibūdinimai, vartojami vaistams jautria TB sergančių ligonių gydymo rezultatams vertinti, pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Vaistams jautrios tuberkuliozės atvejo gydymo baigčių registracijos kategorijos

Gydymo baigtis	Apibūdinimas
Išgydytas	Ligonis, kuriam buvo rasta TM skrepliuose prieš gydymą, o po jo 5-ą ir 6-ą gydymo mėnesį TM skrepliuose neaptinkama.
Gydymas baigtas	Ligonis baigęs visą gydymą kursą, tačiau neatitinka išgydytos TB kategorijos, nes trūksta 5-o ir 6-o gydymo mėnesio pasėlio tyrimo rezultatų.
Sėkmingas gydymas	Tai išgydytų ir baigusių gydymą ligonių suma.
Nesėkmingas gydymas	Ligonis, kurio teigiami skreplių mikroskopijos arba pasėlio tyrimo rezultatai išlieka ar atsiranda 5-o gydymo mėnesio pabaigoje arba vėliau. Šiai kategorijai priskiriami ir ligoniai, kuriems diagnozuojama DVA-TB bet kuriame gydymo etape, nepriklausomai nuo teigiamų ar neigiamų mikroskopijos rezultatų.
Mirė	Ligonis mirė gydymo nuo TB metu, nepriklausomai nuo mirties priežasties.
Nutrauktas gydymas	Ligonis, kuris gydymą nutraukė 2 mėnesius ar ilgiau.
Rezultatas nevertinamas	Ligonis išvyko į kitą šalį ir jo gydymo rezultatai nežinomi.

Paaiškinimai: TM – tuberkuliozės mikobakterijos; DVA-TB – daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė.

Ligonių, sergančių vaistams atsparia TB (DVA-TB, YVA-TB, RA-TB), atvejo registracijos kategorijos pagal ankstesnio gydymo istorijos duomenis pateikiamos 4 lentelėje. Registracija pagrįsta ligonio gydymo istorijos duomenimis iki tol, kai buvo patvirtinta DVA-TB (ligoniai, kurių gydymo nuo TB istorija nėra žinoma, šioms kategorijoms nepriskiriami).

4 lentelė. Vaistams atsparios tuberkuliozės atvejo registracijos kategorijos

Atvejo kategorija	Apibūdinimas
Naujas ligonis	Ligonis vaistais nuo tuberkuliozės negydytas arba gydytas trumpiau negu 1 mėnesį.
Anksčiau gydytas ligonis*	Ligos atkrytis Ligonis, kuris buvo išgydytas arba jo gydymas buvo baigtas ir jam vėliau pakartotinai diagnozuota bakteriologiškai patvirtinta TB (tai gali būti tiek tikrasis atkrytis, tiek naujas TB epizodas dėl reinfekcijos).
	Nesėkmingas gydymas Ligonis, kuris buvo gydytas vaistais nuo TB, tačiau gydymas buvo nesėkmingas.
	Grižęs po nutraukto gydymo Ligonis, kuriam bakteriologiškai patvirtinta TM, grįžo po 2 mėnesių ar ilgiau nutraukto gydymo.

Paiškinimas: *ligonis, vaistus nuo TB vartojęs 1 mėnesį ar ilgiau.

Ligonių, sergančių vaistams atsparia TB, gydymo baigčių registracijos kategorijos pateikiamos 5 lentelėje.

5 lentelė. Vaistams atsparios tuberkuliozės atvejo gydymo baigčių registracijos kategorijos

Gydymo baigtis	Apibūdinimas
Išgydytas	Ligonis, kuris baigė visą gydymo kursą ir kuriam po intensyvaus gydymo fazės trijuose pasėlio tyrimuose paeiliui (praėjus bent 30 dienų nuo kiekvieno tyrimo) TM neaptinkama.
Gydymas baigtas	Ligonis, kuris baigė visą gydymą kursą, tačiau neatitinka išgydytos TB kategorijos, nes trūksta pasėlio tyrimo rezultatų.
Sėkmingas gydymas	Tai išgydytos TB ir baigusių gydymą ligonių suma.
Nesėkmingas gydymas	Gydymas nutrauktas ar buvo reikalingas mažiausiai dviejų vaistų keitimas dėl vienos iš šių priežasčių: <ul style="list-style-type: none"> • intensyvaus gydymo fazės pabaigoje arba po 8 mėnesių nuo gydymo pradžios neįvyko pasėlio konversijos* • pasėlio reversija gydymo tęsimo fazėje** • išsivystė atsparumas fluorochinolonams ar antros eilės injekciniams vaistams • nepageidaujamas vaistų poveikis

Mirė	Ligonis mirė gydymo nuo TB metu, nepriklausomai nuo mirties priežasties.
Nutrauktas gydymas	Ligonis, kuris gydymą nutraukė 2 mėnesius ar ilgiau.
Rezultatai nevertinami	Ligonis, kuris išvyko į kitą šalį (rajoną, apskritį) ir jo gydymo rezultatai nežinomi.

Paiškinimai: * pasėlio konversija – kai anksčiau TM pasėlyje buvo aptinkamos, o vėlesniame pasėlyje du kartus iš eilės su 30 dienų pertrauka TM neaptinkamos. Pasėlio konversijos laikas skaičiuojamas nuo pirmo neigiamo pasėlio laiko; ** pasėlio reversija – kai po pasėlio konversijos du kartus iš eilės su 30 dienų pertrauka pasėlyje vėl aptinkamos TM.

Tuberkuliozės atvejo gydymo registracijos kategorijos pateikiamos 6 lentelėje.

6 lentelė. Tuberkuliozės atvejo gydymo registracijos kategorijos

Registracijos kategorija	Apibūdinimas	
Naujas atvejis (bakteriologiškai patvirtintas arba nepatvirtintas)	Anksčiau nuo TB negytas ligonis arba gydytas vaistais nuo TB trumpiau negu 1 mėnesį.	
Atkrytis	Anksčiau išgydytas nuo TB ar pabaigęs visą gydymo kursą ir pakartotinai susirgęs TB.	
Pakartotinai gydomas atvejis	Nutrauktas gydymas	Ligonis, kuris gydymą nuo TB nutraukė ≥ 2 mėnesius iš eilės.
Nesėkmingas gydymas	Skrepliuose mikroskopuojant randama RAB ar pasėlyje išaugo TM 5-ą ar vėlesnį gydymo nuo TB mėnesį arba ligoniai, gydomi nuo vaistams jautrios tuberkuliozės ir jiems diagnozuojama DVA-TB bet kuriame gydymo etape.	
Rifampicinui atspari tuberkuliozė (RA-TB)	Atsparumas rifampicinui, aptiktas fenotipo arba genotipo metodais.	
Daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė (DVA-TB)	Rifampicinui ir izoniazidui atspari tuberkuliozė.	
Pre ypač vaistams atspari tuberkuliozė (Pre YVA-TB)	Tai RA-TB (arba DVA-TB) ir TM yra atsparios bet kuriam fluorochinolonų grupės antibiotikui.	
Ypač vaistams atspari tuberkuliozė (YVA-TB)	Tai RA-TB (arba DVA-TB) ir TM yra atsparios bet kuriam fluorochinolonų grupės antibiotikui (levofloksacinui, moksifloksacinui) bei mažiausiai vienam iš A grupės vaistų, (bedakvilinui arba linezolidui). Atsparumas rifampicinui, aptiktas fenotipiniais arba genotipiniais metodais.	

VAISTAMS JAUTRIOS TUBERKULIOZĖS GYDYMAS

Kiekviena vaistams jautrios tuberkuliozės standartinio gydymo schema susideda iš 2–3 mėnesių pradinės (intensyvaus gydymo, baktericidinės) ir 4–5 mėnesių gydymo tęsimo (sterilizacijos) fazės. Pradinėje fazėje (jei nėra kontraindikacijų) visuomet skiriami keturi veiksmingiausi vaistai nuo tuberkuliozės – izoniazidas, rifampicinas, pirazinamidas, etambutolis. Gydymo tęsimo fazėje skiriami du arba trys patys veiksmingiausi vaistai nuo tuberkuliozės – izoniazidas, rifampicinas, etambutolis. Jei žinoma, kad TM jautrios izoniazidui, gydymo tęsimo fazėje etambutolio galima neskirti. Viso gydymo metu vaistai skiriami kas dieną (tik išimtiniais atvejais – 5 kartus per savaitę, jei ligonis blogai toleruoja vaistus).

Prieš paskiriant gydymą visada būtina atlikti skreplių mikroskopijos, pasėlio, jautrumo vaistams ir (ar) greituosius molekulinis diagnostinius TB tyrimus. Greituosius molekulinis diagnostinius tyrimus rekomenduojama atlikti, jei mikroskopuojant skreplius aptinkamos RAB arba jei pacientai infekuoti ŽIV. Labai svarbu užtikrinti, kad ligonis, gydomas nuo vaistams jautrios tuberkuliozės, suvartotų visus jam paskirtus vaistus. Ligonį būtina gydyti tiek ilgai, kiek rekomenduojama, net jeigu jo būklė pagerėjo. Kai gydymo kursas yra per trumpas, greitai išstinka TB atkrytis. Taip pat reikia prisiminti, kad netinkamas gydymas skatina TM atsparumą.

Naujo tuberkuliozės atvejo gydymas. Šiai gydymo kategorijai priskiriami ligoniai, sergantys plaučių ar ekstrapulmonine TB, tiek bakteriologiškai patvirtinta, tiek bakteriologiškai nepatvirtinta, niekada negydyti vaistais nuo TB arba vaistai nuo TB jiems buvo skirti trumpiau negu 1 mėnesį. Naujo tuberkuliozės atvejo gydymui gali būti skiriamas standartinis ar trumpesnis gydymo režimas.

Standartinis (6 mėn. trukmės) vaistams jautrios tuberkuliozės gydymo režimas (**2HRZE/4HR**): 2 mėn. intensyvaus gydymo fazė (HRZE) ir 4 mėn. gydymo tęsimo fazė (HR) (žr. 7 lentelę).

Tyrimai rodo, kad ligoniams, kuriems gydymo pradžioje buvo plaučių destrukcija, didelės apimties plaučių pažeidimas, sergantiems cukriniu diabetu, ŽIV infekuotiems ar dėl kitos priežasties nusilpusio imuniteto asmenims, rūkaliams, turintiems nepakankamą kūno masę (>10 proc. mažesnę negu būtina), ar ligoniams, kuriems po dviejų gydymo mėnesių skreplių pasėlyje išaugo TM, yra labai didelė (apie 10 kartų didesnė, palyginti su neturinčiais šių rizikos veiksnių – atitinkamai 20 proc. ir 2 proc.) tuberkuliozės atkryčio rizika. Todėl gydymo tęsimo fazė šiems ligoniams gali būti pailginta iki 7 mėn. (iš viso 9 mėn. gydymo).

7 lentelė. Standartinis gydymo režimas ligoniams, kuriems tuberkuliozė diagnozuota pirmą kartą

Intensyvaus gydymo fazė	Gydymo tęsimo fazė
2HRZE	4HR

Paaiškinimai: H – izoniazidas, R – rifampicinas, Z – pirazinamidas, E – etambutolis. Skaitmuo prieš vaistus rodo gydymo trukmę mėnesiais.

Trumpesnis naujo tuberkuliozės atvejo gydymo režimas. Keturių mėnesių trukmės gydymo kursas gali būti skiriamas ligoniams, kuriems yra nesunkios TB radiologinių požymių (periferinių ar intratorakalinių limfmazgių TB be kvėpavimo takų obstrukcijos, nekomplikuotas TB pleuritas be pneumotorakso ar empiemos, vienos plaučių skilties pažeidimas, t. y. nėra plaučių ertmių ar diseminuotos TB požymių); respiraciniuose ėminiuose RAB nerandama, o molekuliniais tyrimais TM nustatoma labai nedaug ar pėdsakai; klinikiniai tuberkuliozės simptomai nesunkūs (nėra febrilaus karščiavimo, dusulio, švokštimo, vangumo, stipraus blyškumo). Trumpesnis vaistams jautrios tuberkuliozės gydymo režimas neskirtinas šiais atvejais: esant radiologiškai išplitusiai, ertminei ar diseminuotai plaučių tuberkuliozei; jei yra klinikinį sunkios tuberkuliozės požymių (reikalinga hospitalizacija ar yra neurologinė simptomatika, stridoras); sergantiems sąnarių-kaulų ar abdominaline tuberkulioze; TB meningitu; ŽIV infekuotiems asmenims, kai CD4 limfocitų kraujyje yra mažiau nei 100 ląstelių kubiniame mililitre; nėštumo ar žindymo laikotarpiu.

Trumpesnis naujo tuberkuliozės atvejo gydymo kursas (2HPMZ/2HPM): 2 mėn. skirti rifapentino, izoniazido, pirazinamido ir moksifloksacino, po to 2 mėn. skirti rifapentino, izoniazido ir moksifloksacino. Visi vaistai vartojami kasdien. Rifapentino 1200 mg reikėtų išgerti kasdien per vieną valandą po valgio. Moksifloksacino dozė – 400 mg. Kitų vaistų skiriamos dozės yra standartinės.

Naujo tuberkuliozės atvejo gydymo efektyvumo vertinimas. Nors molekuliniai tyrimo metodai yra svarbūs TB diagnostikai, jie nėra naudojami TB gydymo efektyvumui vertinti. Standartinio gydymo režimo efektyvumas vertinamas pagal skreplių mikroskopijos ir pasėlio tyrimus, neatsižvelgiant į tai, ar prieš gydymą skreplių tepinėlyje RAB buvo aptikta ar ne (žr. 8 lentelę). Jei ligoniui mikroskopuojant skrepliuose aptinkama RAB ar pasėlyje išauginamos TM 5-o gydymo mėnesio pabaigoje ar vėliau, gydymas vertinamas kaip nesėkmingas ir ligonis, atlikus skreplių pasėlio ir jautrumo vaistams tyrimus, toliau gydomas pagal pakartotinio tuberkuliozės atvejo gydymą iš pradžių. Bet kurioje ligos gydymo fazėje nustačius DVA-TB, vaistams jautrios tuberkuliozės gydymas nutraukiamas ir ligonis toliau gydomas pagal DVA-TB gydymo režimą.

Trumpesnio (4 mėn.) vaistams jautrios tuberkuliozės gydymo režimo atveju pirmasis gydymo efektyvumo vertinimas atliekamas praėjus 2–4 sav. nuo gydymo pradžios, toliau intensyvaus gydymo fazės pabaigoje (po 2 mėn.) bei dar po 2 mėn., t. y. pabaigus visą 4 mėnesių gydymo kursą.

8 lentelė. Skreplių mikroskopijos ir pasėlio atlikimo periodiškumas gydant naują TB atvejį

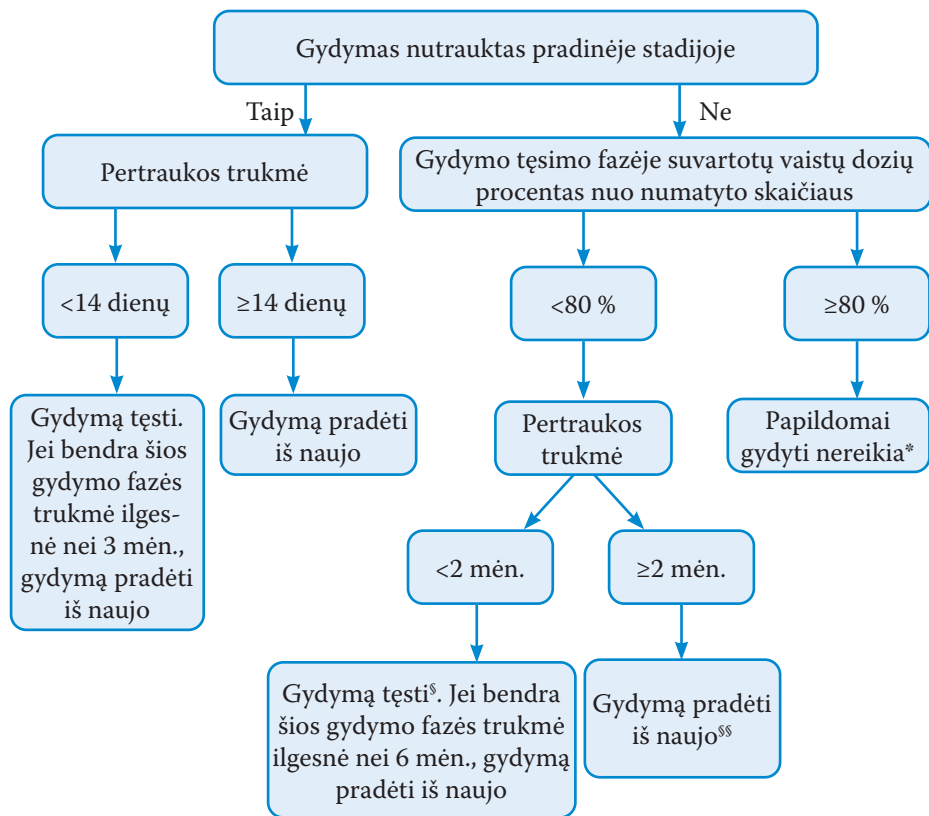
Gydymo mėnuo	Intensyvaus gydymo fazė		Gydymo tęsimu fazė			
	1-asis	2-asis	3-iasis	4-asis	5-asis	6-asis
Skreplių mikroskopija	–	Taip§	Taip†	–	Taip	Taip
Skreplių pasėlis*	–	–	Taip	–	Taip	Taip

Paiškinimai: * – jei skreplių pasėlyje aptikta TM, atlikti jautrumo vaistams tyrimus iš pirmo išaugusio pasėlio; § – baigiantis antram intensyvaus gydymo fazės mėnesiui; † – tyrimas atliekamas, jei baigiantis antram intensyvaus gydymo fazės mėnesiui skreplių mikroskopinio tyrimo būdu aptinkamos TM.

Pakartotinio tuberkuliozės atvejo gydymas. Šiems gydymo atvejams priskiriami ligoniai, kurių gydymas buvo nesėkmingas, nutrauktas arba įvyko atkrytis. Visiems šiems ligoniams prieš pradedant gydymą būtina atlikti skreplių pasėlio ir jautrumo pirmos eilės vaistams tyrimus (bent jau izoniazidui ir rifampicinui). Gydymo pasirinkimas priklauso nuo jautrumo vaistams rezultatų. Greitaisiais molekuliniais jautrumo vaistams tyrimais paneigus DVA-TB, skiriamas pirmiau aprašytas 6 mėnesių trukmės gydymo režimas (2HRZE/4HR(E)). Greitaisiais molekuliniais ar pasėlio jautrumo vaistams tyrimais patvirtinus DVA-TB, toliau gydymas skiriamas pagal DVA-TB gydymo kategoriją.

Vaistams jautrios tuberkuliozės gydymas, kai jis buvo nutrauktas. Tais atvejais, kai dėl įvairių priežasčių tuberkuliozės gydymas buvo nutrauktas, vieni autoriai rekomenduoja elgtis taip: jei ligonis suvartojo daugiau kaip 50 proc. vaistų dozių, pratęsti gydymą. Jei ligonis suvartojo mažiau kaip 50 proc. vaistų dozių, gydymą pradėti iš naujo. JAV Krūtinės ląstos ir infekcinių ligų draugija bei Ligų kontrolės centras rekomenduoja algoritmą, kuriame gydymo trukmė priklauso nuo gydymo nutraukimo laiko, prieš tai buvusios gydymo trukmės ir kitų veiksnių (žr. 7 pav.).

Pakartotino TB atvejo gydymo efektyvumo vertinimas. Ligonį gydymo efektyvumas vertinamas pagal skreplių mikroskopijos ir pasėlio tyrimo rezultatų dinamiką. Jei mikroskopuojant skreplių ėminį aptinkama RAB ar pasėlyje išauginama TM 5-o gydymo mėnesio pabaigoje ar vėliau, gydymas vertinamas kaip nesėkmingas ir ligonis, atlikus skreplių pasėlio ir jautrumo vaistams tyrimus, toliau gydomas iš naujo (2HRZE/4HR(E)). Bet kurioje gydymo fazėje diagnozavus DVA-TB, gydymas vertinamas kaip neveiksmingas (nesėkmingo gydymo registracijos grupė) ir ligonis toliau gydomas pagal DVA-TB gydymo režimą.



7 pav. Tuberkuliozės gydymas po to, kai jis buvo nutrauktas

Paaiškinimai. *Ligonius, kuriems prieš gydymą buvo aptiktos TM, reikia gydyti papildomai. §Atlikti skreplių pasėlių dėl TM. Jei bus rasta TM, gydymą pradėti iš naujo. Atlikti TM jautrumo vaistams tyrimą. Jei TM pasėlyje nebus rasta, gydymą tęsti iki bendros 9 mėnesių trukmės, skaičiuojant nuo gydymo pradžios datos. §§Jei skreplių pasėlyje rasta TM, atlikti TM jautrumo vaistams tyrimą. Jei TM pasėlyje nerasta, gydymą tęsti iki bendros 9 mėnesių trukmės, skaičiuojant nuo gydymo pradžios datos.

Vaistai, vartojami gydant vaistams jautrią tuberkuliozę. Visi vaistai nuo tuberkuliozės skirstomi į pagrindinius (pirmos eilės) ir rezervinius (antros eilės). Pirmos eilės vaistai yra patys efektyviausi. Taip pat jie yra gana gerai toleruojami. Svarbiausios jų savybės pateikiamos 9 lentelėje.

9 lentelė. Pirmos eilės vaistų nuo tuberkuliozės savybės

Vaistas	Poveikis	Veikimo taikiny	Terpės pH	Veikimo vieta
Izoniazidas	Veikia baktericidiškai po 24 valandų*	Veikia greitai ir vidutiniškai besidauginančias bakterijas	Veiklus šarmineje ir rūgštineje terpėse	Veikia viduląstelines ir užląstelines TM
Rifampicinas	Veikia baktericidiškai po 1 valandos*. Sterilizuojamasis poveikis	Veikia visas bakterijų populiacijas, taip pat ir dormantines	Veiklus šarmineje ir rūgštineje terpėse	Veikia viduląstelines ir užląstelines TM
Pirazinamidas	Veikia baktericidiškai. Sterilizuojamasis poveikis po 2–3 mėnesių	Veikia lėtai besidauginančias bakterijas	Veiklus rūgštineje terpėje	Veikia tik viduląstelines TM
Etambutolis	Veikia bakterios-tatiškai. Apsaugo nuo atsparumo vaistams išsivystymo	Veikia visas bakterijų populiacijas	Veiklus šarmineje ir rūgštineje terpėse	Veikia viduląstelines ir užląstelines TM

Paaiškinimai: TM – tuberkuliozės mikobakterijos; *sunaikina daugiau nei 90 proc. TM per pirmąsias gydymo dienas.

Vaistų nuo tuberkuliozės poveikio fazės. Išskiriamos trys vaistų nuo tuberkuliozės poveikio TM fazės. Pirmoje fazėje, trunkančioje 1–2 savaites, greitai (daugiausia izoniazido) sunaikinamos tarpląsteliniame tarpe besidauginančios TM, todėl ligonis tampa mažiau pavojingas aplinkiniams. Antroje fazėje, trunkančioje 1–2 mėn., yra sunaikinamos TM, lėtai besidauginančios makrofaguose. Galutinėje fazėje sunaikinama dalis persistuojančių TM.

Pradėjus tinkamai gydyti, po 5–7 dienų TM skrepliuose jau gali būti neaptinkama. Po 2–3 savaitių gydymo jų nebebūna daugumai ligonių. Nors per pirmąsias aštuonias gydymo savaites dauguma TM sunaikinama, vis dėlto klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad po dviejų gydymo mėnesių TM skre-

pliuose dar aptinkama iki 20 proc. ligonių (nes mikroskopuojant dar ilgai galima rasti negyvų mikobakterijų, kurios terpėse neauga, bet matomos mikroskopiškai).

Tuo remiantis sergančių tuberkulioze ligonių gydymo režimai skirstomi į *intensyvaus gydymo fazę* ir *gydymo tęsimo fazę*. Intensyvaus gydymo fazėje pasiekiamas baktericidinis poveikis (ligoniai nustoja skirti TM), pagerėja ligonių klinikinė būklė. Gydymo tęsimo fazėje sunaikinamos likusios persistuojančios TM, kartu apsaugoma nuo ligos atkryčio.

Rekomenduojamas pirmos eilės vaistų nuo TB dozavimas pateikiamas 10 lentelėje.

10 lentelė. Pirmos eilės vaistų nuo TB dozavimas

Vaistas	Rekomenduojama dozė, kai vaistas vartojamas kas dieną	
	mg/kg	Maksimali dozė, mg
Isoniazidas	5	300
Rifampicinas	10	600
Pirazinamidas	25	2000
Etambutolis	15	1600

VAISTAMS ATSPARIOS TUBERKULIOZĖS GYDYMAS

Įgytas dauginis atsparumas vaistams atsiranda dėl įvairių priežasčių, dažniausiai dėl nebaigto, nutraukto ar netinkamo tuberkuliozės gydymo. Pirminis dauginis atsparumas vaistams yra tuomet, kai asmuo užsikrečia izoniazidui ir rifampicinui atspariomis TM. Tyrimai rodo, kad dažniausiai daugeliui vaistų atsparios (DVA-TB, angl. *multidrug-resistant TB – MDR-TB*) ir ypač vaistams atsparios tuberkuliozės (YVA-TB, angl. *extensively drug resistant tuberculosis – XDR-TB*) priežastis yra ne organizme persistuojančių TM reaktyvacija, o pakartotinis užsikrėtimas.

Atsparumą vaistams nuo tuberkuliozės galima įtarti, kai pagal standartinę režimą gydomam asmeniui kartotinai randama TM ar yra klinikinių ir (ar) radiologinių tuberkuliozės progresavimo požymių. Tuberkuliozės mikobakterijų atsparumas vaistams nuo tuberkuliozės patvirtinamas atlikus jautrumo vaistams tyrimus, kurie parodo TM atsparumą *in vitro* vienam ar keliems vaistams. Atsparios vaistams tuberkuliozės gydymas turi būti organizuojamas specializuotuose skyriuose, užtikrinant infekcijos kontrolę.

Vienam ar keliems vaistams atsparios tuberkuliozės gydymas. Vienam vaistui atspari tuberkuliozė – TM atsparumas vienam pirmos eilės vaistui nuo tuberkuliozės, išskyrus rifampiciną. Keliems vaistams atspari tuberkuliozė – TM atsparumas daugiau negu vienam pirmos eilės vaistui nuo tuberkuliozės, išskyrus izoniazido ir rifampicino derinį.

Ligoniams, kuriems nustatytas atsparumas izoniazidui (izoniazidui atspari TB (Hr-TB)), bet yra patvirtintas jautrumas rifampicinui, rekomenduojama skirti 6 mėn. rifampicino, etambutolio, pirazinamido ir levofloksacino derinį (**6REZ-Lfx**).

Duomenų, kaip geriausiai reikėtų gydyti ligonius, sergančius keliems vaistams atsparia tuberkulioze, nepakanka, todėl rekomendacijos remiasi tik ekspertų nuomone (žr. 11 lentelę). Šiems ligoniams yra didesnė nesėkmingo gydymo ar atkryčio bei DVA-TB atsiradimo rizika.

Prieš pradėdant gydymą ir pagal poreikį antrą bei trečią gydymo mėnesį rekomenduojama atlikti greituosius molekulinis diagnostinius tyrimus (Xpert MTB/RIF arba LPA) dėl atsparumo rifampicinui ir izoniazidui kartu arba vien rifampicinui. Jei atsparumas rifampicinui patvirtinamas, ligonį toliau reikia gydyti kaip sergantį DVA-TB.

11 lentelė. Vienam ar keliems vaistams atsparios (išskyrus DVA-TB) tuberkuliozės gydymo schemos

Atsparumas vaistui	Gydymo režimas	Minimali gydymo trukmė, mėn.	Pastabos
H (±S)	R, Z ir E (± FQ)	6–9	FQ pridedamas esant išplitusiai plaučių tuberkuliozei.
H ir E (±S)	R, Z ir FQ	9–12	Kai kurie ekspertai rekomenduoja pirmuosius 3 gydymo mėnesius vartoti antros eilės injekcinius vaistus.
H, E, Z (±S)	R, FQ, etionamidas, antros eilės injekcinis vaistas pirmus 2–3 gydymo mėn. (± Z)	18	Esant išplitusiai plaučių tuberkuliozei antros eilės injekcinius vaistus skirti 6 mėn. Pirazinamido pridėti, kai jautrumas jam nežinomas. Jei po 2 gydymo mėn. pasėlyje aptinkama TM, reikia pakartoti pirmos ir antros eilės JVT.

Paaiškinimai: H – izoniazidas, R – rifampicinas, Z – pirazinamidas, S – streptomocinas, E – etambutolis, FQ – fluorochinolonas, JVT – jautrumo vaistams tyrimas.

Daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės ir rifampicinui atsparios tuberkuliozės gydymas. Daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės gydymo režimas sudaromas pagal jautrumo vaistams tyrimo rezultatus bei vaistų nuo TB efektyvumo pirmumą (žr. 12 lentelę). Prisimintina, kad vaistų schemos gali kisti atsižvelgiant į gydymo veiksmingumą, gretutines ligas (AIDS, inkstų, kepenų ligos ir kt.), vaistų toleravimą. Naujausi tyrimai bei metaanalizės parodė, kad amoksicilinas su klavulano rūgštimi ir makrolidų grupės antibiotikai nepakankami veiksmingi gydant DVA-TB, todėl galėtų būti rekomenduotini tik kaip „nevilties“ vaistai gydant ypač vaistams atsparią tuberkuliozę.

12 lentelė. Vaistų grupės, skiriamos gydyti daugeliui vaistų atsparią tuberkuliozę ir rifampicinui atsparią tuberkuliozę

Grupė	Vaistas	Sutrumpinimas
A	Levofloksacinas ar moksifloksacinas	Lfx Mfx
	Bedakvilinas	Bdq
	Linezolidas	Lzd
	Klofaziminas	Cfz
B	Cikloserinas ar terizidonas	Cs Trd
	Etambutolis	E
C	Delamanidas	Dlm
	Pirazinamidas	Z
	Imipenemas su cilastatinu ar meropenemas	Ipm–Cln Mpm
	Amikacinas ar streptomocinas	Am S
	Etionamidas ar protionamidas	Eto Pto
	Paraaminosalicilo rūgštis	PASR

Paaiškinimas: A ir C grupės vaistai pateikti mažėjančio prioriteto tvarka.

DVA-TB ir RA-TB gydymo režimai gali būti šie:

1. DVA-TB (ar RA-TB) ir fluorochinolonams jautrios tuberkuliozės geriamųjų vaistų 6 mėn. trukmės.
2. DVA-TB (ar RA-TB) ir fluorochinolonams jautrios tuberkuliozės geriamųjų vaistų 9 mėn. trukmės.
3. DVA-TB (ar RA-TB) ilgesnis individualaus gydymo režimas (18–20 mėn. ar 15–17 mėn. po kultūros konversijos trukmės).
4. DVA-TB (ar RA-TB) ir fluorochinolonams atsparios tuberkuliozės (Pre YVA-TB) 6 mėn. trukmės.

DVA-TB (ar RA-TB) ir fluorochinolonams jautrios tuberkuliozės geriamųjų vaistų 6 mėn. trukmės gydymo režimas. 6 mėn. trukmės (6 Bdq-Pa-Lzd-Mfx) geriamųjų vaistų režimas skirtinas sergantiems DVA-TB (ar RA-TB) ir kai nėra atsparumo fluorochinolonams. 6 mėn. skiriami bedakvilinas,

pretomanidas, linezolidas ir moksifloksacinas (nustačius TM atsparumą fluorochinolonams (Prie-YVA-TB) moksifloksacinas toliau nebeskiriamas, tęsiamas gydymas bedakvilinu, pretomanidu ir linezolidu). Skiriant šį gydymo režimą linezolido rekomenduojama dozė yra 600 mg kas dieną. Šis gydymo režimas skirtinas sergantiems plaučių ar ekstrapulmonine TB (išskyrus centrinės nervų sistemos, kaulų-šąnarių, diseminuota), nepriklausomai nuo ŽIV statuso, trumpiau nei 1 mėn. vartojusiems bedakvilino, linezolido, pretomanido ar delamanido (jei vartojo ilgiau nei 1 mėn. šis gydymo režimas galimas tik paneigus TM atsparumą šiems vaistams), bet neturėtų būti skiriamas nėščiosioms ir žindyvėms (dėl neaiškaus pretomanido saugumo).

DVA-TB (ar RA-TB) ir fluorochinolonams jautrios tuberkuliozės geriamųjų vaistų 9 mėn. trukmės gydymo režimas. 9 mėn. trukmės (6Bdq4–6 Lfx/Mfx–Cfz–Z–E–Hdidelė dozė–Eto/5 Lfx/Mfx–Cfz–Z–E) geriamųjų vaistų režimas skirtinas sergantiems DVA-TB (ar RA-TB) ir kai nėra atsparumo fluorochinolonams. Intensyvaus gydymo fazėje skiriami: bedakvilinas 6 mėn., o moksifloksacinas (ar levofloksacinas), klofaziminas, pirazinamidas, etambutolis, didelės dozės izoniazidas ir etionamidas (ar protionamidas) 4 mėn. (jų skyrimas gali būti prailgintas iki 6 mėn. jei gydymo 4 mėn. pabaigoje skrepliuose vis dar randamos RAB). Gydymo tęsimo fazėje (5 mėn.) skiriami: moksifloksacinas (ar levofloksacinas), klofaziminas, pirazinamidas ir etambutolis. Etionamidas gali būti pakeistas linezolidu (skyrimo trukmė 2 mėn., 600 mg kas dieną). 9 mėn. trukmės geriamųjų vaistų gydymo režimą galima skirti sergantiems neišplitusia plaučių ar ekstrapulmonine TB (išskyrus centrinės nervų sistemos, kaulų-šąnarių, perikardo, diseminuota), nepriklausomai nuo ŽIV statuso, trumpiau nei 1 mėn. vartojusiems bedakvilino, fluorochinolono, etionamido, linezolido ar klofazimino (jei vartojo ilgiau nei 1 mėn. šis gydymo režimas galimas tik paneigus TM atsparumą šiems vaistams). Taip pat šį gydymo režimą galima skirti nėščiosioms ar žindyvėms (kai etionamidas yra pakeistas linezolidu).

DVA-TB (ar RA-TB) ilgesnis individualaus gydymo režimas. Šis gydymo režimas skirtinas kai negalimi 6 mėn. ar 9 mėn. geriamųjų vaistų režimai ar skiriant juos yra gydymo nesėkmė. Taip pat skirtinas ypač vaistams atspariai tuberkuliozei gydyti. Ilgesnis individualaus gydymo režimas gali būti skiriamas pagal 2019 m. PSO ar ATS/CDC/ERS/IDSA rekomendacijas.

Pagal 2019 m. PSO rekomendacijas, ligoniams, sergantiems DVA-TB ar RA-TB, intensyvaus gydymo fazėje skiriami mažiausiai 4 tikėtinais efektyvūs antros

eilės vaistai nuo TB (trys iš A ir vienas ar du iš B grupės). C grupės vaistų tikslinga skirti, jei nesusidaro keturių efektyvių vaistų iš A, B grupių derinys (žr. 13 lentelę). Intensyvaus gydymo fazės rekomenduojama trukmė yra 6–7 mėnesiai. Ji gali kisti priklausomai nuo bakteriologinių tyrimų rezultato ir gydymo (klinikinių, krūtinės ląstos rentgeninio tyrimo) efektyvumo požymių. Gydymo tęsimo fazėje skiriami bent 3 efektyvūs antros eilės vaistai nuo tuberkuliozės. Bendra DVA-TB gydymo trukmė yra 18–20 mėnesių (15–17 mėn. po kultūros konversijos). Jei anksčiau ligonis buvo gydytas nuo DVA-TB, gali prireikti ir ilgesnio gydymo. Bendra gydymo trukmė gali būti pakoreguota priklausomai nuo bakteriologinių tyrimų rezultato ir gydymo efektyvumo požymių.

13 lentelė. Vaistų skyrimo principai gydant daugeliui vaistų ar rifampicinui atsparią tuberkuliozę (pagal PSO 2019 m. rekomendacijas)

Vaistų grupė ir vaisto pasirinkimo žingsnis	Vaistas	Sutrumpinimas
Pirmas žingsnis	Levofloksacinas ar	Lfx
	moksifloksacinas	Mfx
Grupė A: Visus 3 vaistus	Bedakvilinas	Bdq
	Linezolidas	Lzd
	Klofaziminas	Cfz
Antras žingsnis	Cikloserinas ar	Cs
	terizidonas	Trd
Grupė B: Vienas ar abu vaistai	Etambutolis	E
	Delamanidas	Dlm
	Pirazinamidas	Z
	Imipenemas su cilastatinu ar	Ipm–Cln
	meropenemas	Mpm
Trečias žingsnis	Amikacinas ar	Am
	streptomocinas	S
	Etionamidas ar	Eto
	protionamidas	Pto
Grupė C: Skiriama, jei nesusidaro keturių efektyvių vaistų ar jų negalima vartoti iš grupės A, B	Paraaminosalicilo rūgštis	PASR

Paiškinimas: C grupės vaistai pateikti mažėjančio prioriteto tvarka. Imipenemas su cilastatinu ar meropenemas vartojami kartu amoksicilinu ir klavulano rūgštimi. Amikacinas ar streptomocinas skiriamas tik patvirtinus TM jautrumą šiems vaistams ir jei galima užtikrinti klausos sutrikimų audiometrijos stebėseną. Streptomocinas skiriamas, kai nustatytas TM atsparumas amikacinui.

Pagal 2019 m. ATS/CDC/ERS/IDSA rekomendacijas, ligoniams, sergantiems DVA-TB ar RA-TB, intensyvaus gydymo fazėje skiriami mažiausiai 5 tikėtinais efektyvūs antros eilės vaistai nuo TB (trys iš A ir vienas ar du iš B grupės). C grupės vaistų tikslinga skirti, jei nesusidaro keturių efektyvių vaistų iš A, B grupių derinys (žr. 14 lentelę). Intensyvaus gydymo fazės rekomenduojama trukmė yra 5–7 mėnesiai po kultūros konversijos. Ji gali kisti priklausomai nuo bakteriologinių tyrimų rezultato ir gydymo (klinikinių, krūtinės ląstos rentgeninio tyrimo) efektyvumo požymių. Gydymo tęsimo fazėje skiriami bent 4 efektyvūs antros eilės vaistai nuo tuberkuliozės. Bendra DVA-TB gydymo trukmė yra 14–24 mėnesių (15–21 mėn. po kultūros konversijos). Jei anksčiau ligonis buvo gydytas nuo DVA-TB, gali prireikti ir ilgesnio gydymo. Bendra gydymo trukmė gali būti pakoreguota priklausomai nuo bakteriologinių tyrimų rezultato ir gydymo efektyvumo požymių.

14 lentelė. Vaistų skyrimo principai gydant daugeliui vaistų ar rifampicinui atsparią tuberkuliozę (pagal ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 m. rekomendacijas)

Vaistai ir vaisto pasirinkimo žingsnis	Vaisto pasirinkimas
Pirmas žingsnis Levofloksacinas ar moksifloksacinas	Vienas vaistas
Antras žingsnis Bedakvilinas Linezolidas	Abu vaistai
Trečias žingsnis Klofaziminas Cikloserinas ar terizidonas	Abu vaistai
Ketvirtas žingsnis Amikacinas ar streptomocinas	Papildyti vienu vaistu, jei nesusidaro penkių efektyvių vaistų
Penktas žingsnis Delamanidas Pirazinamidas Etambutolis	Papildyti vaistais, jei nesusidaro penkių efektyvių vaistų ar negalima skirti aminoglikozidų
Šeštas žingsnis Etionamidas ar protionamidas Imipenemas / cilastatinas su klavulano rūgštimi ar meropenemas su klavulano rūgštimi Paraaminosalicilo rūgštis Didelės dozės izoniazidas	Papildyti vaistais, jei nesusidaro penkių efektyvių vaistų

DVA-TB (ar RA-TB) ir fluorochinolonams atsparios tuberkuliozės gydymo režimas. RA-TB ar DVA-TB atveju, kai yra atsparumas fluorochinolonams (Pre YVA-TB), gali būti skiriamas 6 mėn. trukmės gydymo režimas (**6 Bdq-Pa-Lzd**). 6 mėn. skiriami bedakvilinas, pretomanidas, linezolidas (rekomenduojama dozė yra 600 mg kas dieną). Jei šio gydymo režimo skirti negalima (sergantiems centrinės nervų sistemos, kaulų-šąnarių, diseminuota TB, nėščiosioms, žindydėms, vartojusiems bedakvilino, linezolido, pretomanido ar delamanido ilgiau nei 1 mėn.) skiriamas ilgesnis individualaus gydymo režimas

Ypač vaistams atsparios tuberkuliozės (YVA-TB) gydymas. YVA-TB sudaro apie 20 proc. DAV-TB atvejų. Šių ligonių pasveikimo galimybė yra mažesnė negu sergančių DVA-TB. Vaistai skiriami pagal individualaus gydymo režimą kaip ir gydant DVA-TB, tik bendra gydymo trukmė gali būti ilgesnė (15–24 mėn. po kultūros konversijos).

Daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės gydymas, kai jis buvo nutrauktas. Tais atvejais, kai dėl įvairių priežasčių tuberkuliozės gydymas buvo nutrauktas, rekomenduojamas tolesnio tuberkuliozės gydymo algoritmas pateikiamas 15 lentelėje.

15 lentelė. Daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės gydymas po to, kai jis buvo nutrauktas

Gydymo trukmė iki jo nutraukimo	Paskutinio pasėlio dėl TM, atlikto iki gydymo nutraukimo, ar skreplių mikroskopijos, atliktos prieš vėl pradėdant gydyti, rezultatas	Gydymas
Mažiau kaip 3 mėn.	Teigiamas ar neigiamas	Visus ligonius gydyti iš naujo, atsižvelgiant į ankstesnio JVT rezultatus.
Tarp 3 mėn. ir 12 mėn.	Teigiamas	Gydymą tęsti. Jei manoma, kad TM yra atsparios vaistams, skirti naują gydymo schemą. Visais atvejais atlikti naują JVT. Gavus jo rezultatus, jei būtina, keisti gydymo schemą.
	Neigiamas	Tęsti gydymą tol, kol bus gauti neigiami dviejų pasėlių (su 30 d. intervalu) dėl TM rezultatai. Visus ligonius gydyti mažiausiai 24 mėn. skaičiuojant nuo pirmojo neigiamo pasėlio tyrimo rezultato datos.
Daugiau kaip 12 mėn.	Teigiamas	Atlikti JVT ir pradėti visiškai naują gydymo kursą.
	Neigiamas	Tęsti gydymą.

Paaiškinimai: TM – tuberkuliozės mikobakterijos, JVT – jautrumo vaistams tyrimas.

Kai gydymo pertrauka yra ilgesnė kaip 6 mėn., būtina pakartoti tyrimus aktyviai tuberkuliozei patvirtinti ar paneigti. Jei bus rasta TM, būtina pradėti gydymo kursą iš naujo. Jei TM nebus aptikta, sprendimas gydyti ar negydyti priklausys nuo klinikinių simptomų.

Vaistai, vartojami gydant daugeliui vaistų atsparią tuberkuliozę. Vaistų dozės gydant DVA-TB ligonius pateikiamos 16 lentelėje.

16 lentelė. Vaistų dozės gydant daugeliui vaistų ar rifampicinui atsparia tuberkulioze sergančius ligonius

Vaistas	Dozė	Maksimali dozė
Etambutolis (E)	15 mg/kg	1600 mg
Pirazinamidas (Z)	25 mg/kg	2000 mg
Streptomocinas (S)	15 mg/kg	1000 mg
Amikacinas (Am)	15 mg/kg	1000 mg
Levofloksacinas (Lfx)	750 mg	1000 mg
Moksifloksacinas (Mfx)	400 mg	800 mg
Paraaminosalicilo rūgštis (PASR)	8000 mg	12000 mg
Cikloserinas (Cs)	750 mg	7500 mg
Terizidonas (Trd)	750 mg	750 mg
Etionamidas (Eto)	750 mg	1000 mg
Protionamidas (Pto)	750 mg	1000 mg
Klofaziminas (Cfz)	100–200 mg	300 mg
Linezolidas (Lzd)	600 mg	600 mg
Imipenemas su cilastatinu (Ipm/Cln)	2000 mg	2000 mg
Meropenemas (Mpn) su klavulano rūgštimi	3000 mg	3000 mg
Didelės izoniazido dozės	12–20 mg/kg	1500 mg
Bedakvilinas (Bdq)	400–200 mg	400 mg
Delamanidas (Dlm)	200 mg	200 mg
Pretomanidas (Pa)	200 mg	200 mg

Pastabos: nurodytos vaistų dozės per dieną. Etionamido, protionamido, cikloserino, PASR dozė suvartojama per du kartus. Mažesnė dozė skiriama sveriantiems iki 60 kg. Bedakvilino skiriama po 400 mg per dieną pirmąsias 2 gydymo savaites, paskui po 200 mg 3 kartus per savaitę 24 savaites. Geriausiai vartoti valgio metu. Delamanido skiriama po 100 mg 2 kartus per dieną 24 savaites, nepriklausomai nuo kūno svorio, po valgio. Pirazinamidas, etambutolis, linezolidas, klofaziminas ir fluorochinolonai skiriami 1 kartą per dieną. Dėl nepageidaujamo poveikio etionamidas, protionamidas, cikloserinas ir PASR dažniausiai skiriami 2 kartus per dieną. Prieš skiriant konkretų vaistą, būtina perskaityti vaisto gamintojo instrukciją.

DVA-TB ligonių chirurginis gydymas. Ligoniai, kuriems nepaisant skiriamo DVA-TB gydymo vis dar aptinkama daugeliui vaistų nuo TB atsparių

TM, gali būti svarstoma chirurginio gydymo galimybė. Būtina sąlyga planuojant operacinį gydymą – TB procesas plaučiuose turi būti lokalus, tai yra viename plautyje ar plaučio skiltyje. Prieš operaciją būtina atlikti krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos ir plaučių funkcijų tyrimą. Dažniausiai atliekama operacija – plaučio ar jo dalies rezekcija. Paprastai vaistai nuo TB prieš operaciją yra skiriami mažiausiai 2 mėnesius. Po operacijos gydymas vaistais tęsiamas iki 24 mėnesių. Chirurginis gydymas nerekomenduojamas, jei TB procesas yra išplitęs abiejuose plaučiuose ir plaučių funkcijų rodikliai yra blogi.

Pagalbinė terapija gydant DVA-TB. Būtina kokybiška mityba, nes antros eilės vaistai mažina apetitą. Nepageidaujamo neurologinio poveikio prevencijai visiems DVA-TB ligoniams, vartojantiems cikloseriną, terizidoną, didelėmis dozėmis izoniazidą ar linezolidą, skirtinas vitaminas B6 (piridoksinas).

Gliukokortikoidai. Jie vartotini sergant centrinės nervų sistemos tuberkulioze bei tuberkulioziniu perikarditu. Paprastai skiriama geriamojo prednizolono. Gydymo pradžioje vidutiniškai skiriama 1 mg/kg dozė, kuri palaipsniui mažinama po 10 mg per savaitę. Gliukokortikoidai vartotini 6–8 sav. Esant kvėpavimo nepakankamumui dėl paūmėjusios lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, prednizolono gali būti skiriama 1–2 savaites, pradedant vidutiniškai nuo 1 mg/kg ir mažinant dozę po 5–10 mg kas dieną, iki vaisto vartojimas visiškai nutraukiamas.

Gydymo efekto vertinimas. DVA-TB gydymo efektas vertinamas kas mėnesį atliekant skreplių mikroskopijos ir pasėlio tyrimus. Molekuliniai TB diagnostiniai metodai DVA-TB gydymo efektui vertinti nenaudojami.

Baigus gydymą ligonis mažiausiai dvejus metus turi būti aktyviai stebimas. Jam reguliariai turi būti atliekami skreplių mikroskopijos ir pasėlio tyrimai dėl TM: kas 3 mėnesiai pirmaisiais metais nuo gydymo pabaigos ir kas 6 mėnesiai antraisiais metais.

EKSTRAPULMONINĖS TUBERKULIOZĖS GYDYMAS

Ekstrapulmoninei TB priskiriami kitų (ne plaučių) organų TB sergantys ligoniai, taip pat ligoniai, sergantys tarpuplaučio ar plaučio šaknies limfmazgių TB bei pleuros TB be plaučių parenchimos pažeidimo.

Ekstrapulmoninės vaistams jautrios tuberkuliozės gydymas. Gydant ekstrapulmoninę TB naudojama ta pati gydymo schema kaip ir gydant plaučių TB (**2HRZE/4HR**). Tačiau ligoniams, sergantiems centrinės nervų sistemos tuberkulioze, kaulų ir sąnarių tuberkulioze, rekomenduojama ilgesnė gydymo trukmė (iki 12 mėn.). Esant vaistams jautriam tuberkulioziniam meningitui, skiriamas 12 mėn. trukmės (**2HRZE/10HR**) ar alternatyvus 6 mėn. trukmės (**6HRZEto**) gydymo režimas maksimaliomis leistinomis vaistų dozėmis kasdien.

Tuberkuliozinio meningito gydymo schemoje etambutolį rekomenduojama pakeisti streptomycinu. Jei nėra DVA-TB, sergantiems tuberkulioziniu meningitu ar perikarditu ligoniams kartu su gydymu nuo TB rekomenduotina skirti gliukokortikosteroidų. Ligonų, sergančių ekstrapulmonine TB, gydymo efektyvumas vertinamas pagal klinikinių požymių ir ligonio svorio dinamiką.

Ekstrapulmoninės DVA-TB gydymas. Ekstrapulmoninė DAV-TB yra gydoma kaip ir plaučių DAV-TB. Tik centrinės nervų sistemos TB atveju parenkami vaistai, kurie gerai pereina hematoencefalinį barjerą. Į likvorą gerai penetruoja levofloksacinas, moksifloksacinas, linezolidas, cikloserinas, proionamidas, etionamidas, meropenemas, pirazinamidas, blogai – etambutolis, o izoniazidas, amikacinas, streptomocinas ir paraaminosalicilo rūgštis į likvorą patenka vidutiniškai tik jei yra galvos smegenų dangalų uždegimas. Duomenų apie bedakvilino, delamanido ar klofazimino penetraciją į likvorą nėra.

SPECIFINĖS BŪKLĖS SERGANT TUBERKULIOZE

Vaistų nuo tuberkuliozės vartojimas nėštumo, gimdymo ir žindymo laikotarpiu. Pirmos eilės geriamųjų vaistų (izoniazido, rifampicino, etambutolio) nėščiosioms skirti galima. Tik dėl didesnės hepatoksiškumo rizikos reikėtų kas mėnesį stebėti jų kepenų funkcijos rodiklius. Visoms nėščiosioms, vartojančioms izoniazidą, rekomenduojama skirti 10–50 mg/d. piridoksino (vit. B6). Žindydė, vartojanti izoniazidą, ir kūdikis būtinai turi vartoti piridoksino (jo dozė kūdikiui 5 mg/d.). Injekcinių vaistų (antros eilės vaistų), etionamido ar protionamido nėščiosioms skirti negalima, nes jie gali pažeisti vaisių. Nors pirazinamidą skirti nėščiosioms leidžiama, vis dėlto išsamų duomenų apie jo teratogeniškumą nepakanka. Jei įmanoma, rekomenduojama nevertoti ir fluorochinolonų (žr. 17 lentelę).

Nors nedidelė vaistų nuo TB dalis patenka į motinos pieną, tai nėra kontraindikacija žindyti. Motina gali pati maitinti naujagimį ar kūdikį, tačiau jeigu jos skrepliuose bus randama TM, turi dėvėti chirurginę kaukę.

17 lentelė. Vaistų nuo TB vartojimo rekomendacijos nėščiosioms ir žindydėms

Vaistai	Nėščiosioms	Žindydėms
Rifampicinas	Galima skirti	Galima skirti
Etambutolis	Galima skirti	Galima skirti
PASR	Galima skirti	Galima skirti
Amoksicilinas su klavulano r.	Galima skirti	Galima skirti
Izoniazidas	Galima skirti kartu su vit. B6	Galima skirti kartu su vit. B6
Rifabutinas	Nepakanka duomenų	Nepakanka duomenų
Terizidonas	Nepakanka duomenų	Nepakanka duomenų
Klofaziminas	Nepakanka duomenų	Vengti skirti
Linezolidas	Nepakanka duomenų	Nepakanka duomenų
Imipenemas su cilastatinu	Nepakanka duomenų	Nepakanka duomenų
Meropenemas	Nepakanka duomenų	Nepakanka duomenų
Bedakvilinas	Nepakanka duomenų	Nepakanka duomenų

Delamanidas	Nepakanka duomenų	Nepakanka duomenų
Pretomanidas	Nepakanka duomenų	Nepakanka duomenų
Amikacinas	Neskirti	Galima skirti
Streptomocinas	Neskirti	Galima skirti
Etionamidas ar protionamidas	Neskirti pirmame trimestre	Neskirti
Pirazinamidas	Vengti skirti	Galima skirti
Levofloksacinas	Vengti skirti	Vengti skirti
Moksifloksacinas	Vengti skirti	Vengti skirti
Cikloserinas	Vengti skirti	Galima skirti

Paaiškinimai: PASR – paraaminosalicilo rūgšties natrio druska, r. – rūgštis.

Vaistų nuo tuberkuliozės vartojimas, kai inkstų funkcija pažeista. Ligojams, kuriems yra inkstų funkcijos nepakankamumas, saugiausi yra izoniazidas ir rifampicinas. Kitus vaistus galima skirti prailginus intervalą tarp dozių ir (ar) sumažinus jų dozę. Kai kurių vaistų nuo tuberkuliozės dozavimas, kai inkstų funkcija pažeista, nurodytas 18 lentelėje.

18 lentelė. Kai kurių vaistų nuo tuberkuliozės dozavimas, kai inkstų funkcija pažeista (kreatinino klirensas <30 ml/min ar skiriama hemodializė)

Vaistas	Rekomenduojama vaisto dozė ir intervalas tarp dozių
Etambutolis	Po 15–25 mg/kg 3 kartus per savaitę (kasdien skirti negalima)
Pirazinamidas	Po 25–35 mg/kg 3 kartus per savaitę (kasdien skirti negalima)
Streptomocinas	Po 12–15 mg/kg 2–3 kartus per savaitę (kasdien skirti negalima)
Amikacinas	Po 12–15 mg/kg 2–3 kartus per savaitę (kasdien skirti negalima)
Levofloksacinas	Po 750–1000 mg 3 kartus per savaitę (kasdien skirti negalima)
Cikloserinas	Po 250 mg kasdien arba po 500 mg 3 kartus per savaitę
Imipenemas su cilastatinu	Po 500 mg 2–1 kartus per dieną (priklausomai nuo kreatinino klirensa)
PASR	Po 4 g 2 kartus per dieną
Meropenemas	Po 750–500 mg 2 kartus per dieną
Amoksicilinas su klavulano r.	Po 1000 mg 1–2 kartus per dieną

Paaiškinimai: PASR – paraaminosalicilo rūgšties natrio druska; vaistą suvartoti po hemodializės; r. – rūgštis.

Vaistų nuo tuberkuliozės vartojimas sergant ŽIV infekcija. ŽIV sergantys ligoniai nuo TB yra gydomi tokiais pat gydymo režimais kaip ir nesergantys ŽIV infekcija, tačiau terizidonas neskirtinas. Tuberkuliozės gydymui teikiama pirmenybė, jis pradedamas iš karto patvirtinus diagnozę. Vaistai nuo TB skiriami kiekvieną dieną. Nors galima rifampicino ir antiretrovirusinių vaistų (ARV) sąveika, kai nėra absoliučių kontraindikacijų, rifampicinas turi būti skiriamas.

ARV rekomenduojama skirti visiems ŽIV ir TB sergantiems ligoniams. Gydymas ARV suaugusiam pacientui pradedamas per 2 savaites nuo TB gydymo pradžios, nepriklausomai nuo CD4 ląstelių skaičiaus. Ligoniams, sergantiems TB meningitu, siekiant išvengti nepageidaujamų imuniteto atsistatymo uždegiminio sindromo (angl. IRIS – *immune reconstitution inflammatory syndrome*) padarinių, ARV vaistai skiriami praėjus 4–8 savaitėms nuo TB gydymo pradžios.

Skiriant ARV ir vaistus nuo TB reikia atkreipti dėmesį į šių vaistų tarpusavio sąveiką ir nepageidaujamus poveikius (žr. 19 lentelę). Rifampicinas dėl poveikio kepenų citochromo P450 fermentams mažina daugelio ARV koncentraciją plazmoje. Rifampicino nerekomenduojama skirti kartu su proteazių inhibitoriais bei kai kuriais nenukleozidiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais. Vartojant rifampiciną reikia skirti didesnę integrasių inhibitorių ir maraviroko dozę.

Trečdaliui ligonių pradėjus skirti ARV (dažniausiai per pirmuosius 3 mėn.), ypač sunkios imunosupresijos atveju, gali pasireikšti imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas. Po pradinio pagerėjimo ligonio būklė pablogėja. IRIS pasireiškia karščiavimu, periferinių ir tarpuplaučio limfmazgių padidėjimu, nervų sistemos pažeidimu, radiologinių plaučių pokyčių pablogėjimu. IRIS diagnozuojamas tik paneigus kitas galimas ligonio būklės pablogėjimo priežastis: neveiksmingą TB gydymą, oportunistinę infekciją arba neoplaziją. Nesunkiais atvejais skiriama nesteroidinių vaistų nuo uždegimo. Sunkiais atvejais 2–3 savaites gali būti skiriama geriamojo prednizolono po 20–60 mg per dieną. Tuberkuliozės ir ŽIV infekcijos gydymas nenutraukiamas.

Jei ligonis laikosi paskirto tuberkuliozės gydymo režimo, pasveikimo nuo tuberkuliozės prognozė gera, tačiau pasveikimo procentas mažesnis tų ligonių, kurie serga DVA-TB ir vėlyva ŽIV ligos stadija.

19 lentelė. Antiretrovirusinių vaistų dozavimas skiriant vaistų nuo TB derinį su rifampicinu ir galimi nepageidaujami poveikiai

Vaistas	Dozavimas	Nepageidaujami poveikiai
Nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai		
Abakaviras (ABC) 600 mg ir lamivudinas (3TC) 300 mg (<i>Kivexa, Iviverz, Abacavir/Lamivudine Auxilia, Mylan, Mylan Pharma, Sandoz, Teva</i>)	1 tab. per dieną	Karščiavimas, bėrimas, pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas, dusulys*
Lamivudinas (3TC) 150 mg ir zidovudinas (AZT) 300 mg (<i>Combivir, Lamivudine/Zidovudine Teva</i>)	1 tab. 2 kartus per dieną	Makrocitinė anemija ir (ar) neutropenija, pykinimas, vėmimas, galvos skausmas, nemiga, nuovargis, laktatinė acidozė, kepenų steatozė
Tenofoviro disoproksilio fumaratas (TDF) 300 mg ir emtricitabinas (FTC) 200 mg (<i>Truvada, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accordpharma, Krka, Mylan, Zentiva</i>)	1 tab. per dieną	Inkstų pažeidimas ir nepakankamumas, kaulų mineralų tankio sumažėjimas, nuovargis, galvos skausmas, viduriavimas, pykinimas, meteorizmas
Nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai		
Efavirenas (EFV) 600 mg (<i>Stocrin, Efavirenz Teva, Sustiva</i>)	1 tab. per dieną nevalgius, prieš miegą	Bėrimas, padidėjęs transaminazių aktyvumas, psichikos sutrikimas, galvos svaigimas, mieguistumas**, teratogeninis poveikis pirmąjį nėštumo trimestrą
Integrazės inhibitoriai		
Raltegraviras (RAL) 400 mg (<i>Isentress</i>)	2 tab. 2 kartus per dieną***	Bėrimas, galvos skausmas, nemiga, pykinimas, viduriavimas, raumenų silpnumas, rbdmiolizė
Dolutegraviras (DTG) 50 mg (<i>Tivicay</i>)	1 tab. 2 kartus per dieną***	Bėrimas, vidaus organų disfunkcija, nemiga, galvos skausmas
CCR5 antagonistas		
Maravirokas (MVC) 300 mg (<i>Celsentry</i>)	2 tab. 2 kartus per dieną	Pilvo skausmas, kosulys, bėrimas, ortostatinė hipotenzija

Paaiškinimai: *didžiausia rizika asmenims, kuriems nustatyta HLA-B*5701; **pasireiškia 50 proc. ligonių, paprastai simptomai išnyksta savaime per 2–4 savaites; ***šis dozavimas (dvigubomis dozėmis) tęsiamas 2 savaites po gydymo rifampicinu nutraukimo dėl indukcinio poveikio, išliekančio ir nutraukus vaisto vartojimą.

Tuberkulioze sergančių ligonių specializuotas palaikomasis gydymas.

Kai kuriais atvejais tuberkuliozės išgydyti neįmanoma. Tuomet skiriamas palaikomasis gydymas stacionare. Jis taikomas TM skiriantiems ligoniams, kuriems dėl TM atsparumo vaistams nuo tuberkuliozės ir (ar) vaistų netoleravimo, vaistų skyrimo kontraindikacijų efektyvios gydymo schemos sudaryti neįmanoma, taip pat ligoniams, kuriems dėl nepageidaujamo vaistų poveikio tuberkuliozės gydymas turi būti laikinai sustabdytas. Priklausomai nuo paciento būklės, TM atsparumo vaistams, vaistai nuo tuberkuliozės gali būti skiriami arba neskiriami. Prireikus skiriamas simptominis gydymas. Šių ligonių gydymo stacionare laikas neribojamas.

TYRIMAI, ATLIEKAMI GYDANT TUBERKULIOZĘ

Tuberkuliozės gydymas yra ilgai trunkantis, vaistai nuo TB dažnai sukelia įvairius nepalankius poveikius žmogaus organizmui, ligoniai neretai serga gretutinėmis ligomis. Todėl būtina reguliariai tirti įvairius žmogaus organizmo veiklos rodiklius.

Vaistams jautri tuberkuliozė. Pradedant vaistams jautrios tuberkuliozės gydymą, atliekami šie tyrimai (jei nebuvo atlikti iki hospitalizacijos) ir konsultacijos:

- 2–3 mikroskopiniai ėminių (skreplių, bronchų aspirato ar kitos medžiagos) tyrimai dėl RAB;
- 1 pasėlis standžiojoje terpėje dėl TM;
- 1 pasėlis skystojoje BACTEC-MGIT terpėje;
- jautrumo pirmos eilės vaistams nuo tuberkuliozės testai, greitasis genetinisis molekulinis tyrimas TM jautrumui rifampicinui nustatyti;
- krūtinės ląstos tiesinė ir šoninė rentgenogramos;
- bendrasis kraujo tyrimas;
- C reaktyviojo baltymo koncentracijos tyrimas;
- kepenų fermentų aktyvumo tyrimai;
- kreatinino koncentracijos tyrimas;
- gliukozės koncentracijos kraujyje tyrimas;
- bendrasis šlapimo tyrimas;
- žmogaus imunodeficito viruso (toliau – ŽIV) tyrimas;
- elektrokardiograma (toliau – EKG).

Intensyvaus gydymo fazėje kas mėnesį atliekami šie tyrimai:

- bendrasis kraujo tyrimas;
- kepenų fermentų aktyvumo tyrimai.

Baigiant intensyvaus gydymo fazę, atliekamas bakteriologinis tyrimas dėl TM: 2 mikroskopiniai skreplių tyrimai dėl RAB ir 1 pasėlis dėl TM. Jei in-

tensyvaus gydymo fazė trunka 3 mėnesius, skreplių mikroskopija dėl RAB ir pasėlis dėl TM atliekami po 2 mėnesių ir po 3 mėnesių. Krūtinės ląstos rentgenogramos kartojamos po 2 mėnesių, o jei intensyvioji fazė trunka 3 mėnesius – po 2 mėnesių ir po 3 mėnesių.

Gydymo tęsimo fazėje kas 2 mėnesius atliekami šie tyrimai:

- bendrasis kraujo tyrimas;
- kepenų fermentų aktyvumo tyrimas;
- krūtinės ląstos rentgenogramos kas 2 mėnesius ir baigiant gydymą stacionare;
- 2 skreplių mikroskopiniai tyrimai dėl RAB, 1 pasėlis dėl TM atliekami baigiantis 5-am ir 6-am gydymo mėnesiams;
- jei po 5 gydymo mėnesių skrepliuose išlieka RAB, atliekamas greitis genetinis molekulinis tyrimas TM jautrumui rifampicinui iširti.

Vaistams atspari tuberkuliozė. Pradedant vaistams atsparios tuberkuliozės gydymą, atliekami šie tyrimai (jei nebuvo atlikti iki hospitalizacijos):

- pasėlis dėl TM standžiojoje ir skystojoje terpėse;
- TM jautrumo tyrimai pirmos ir antros eilės vaistams nuo tuberkuliozės;
- bendrasis kraujo tyrimas;
- C reaktyviojo baltymo koncentracijos tyrimas;
- bendrasis šlapimo tyrimas;
- kepenų fermentų aktyvumo tyrimas;
- gliukozės koncentracijos kraujyje tyrimas;
- kalio koncentracijos tyrimas;
- kreatinino koncentracijos tyrimas;
- šlapimo rūgšties koncentracijos tyrimas;
- ŽIV tyrimas;
- tireotropinio hormono tyrimas;
- EKG;
- krūtinės ląstos tiesinė ir šoninė rentgenogramos.

Intensyvaus gydymo fazėje kas mėnesį atliekami šie tyrimai:

- bakteriologinis tyrimas dėl TM: 2 skreplių mikroskopiniai tyrimai dėl RAB ir 1 pasėlis dėl TM;
- bendrasis kraujo tyrimas;
- kepenų fermentų aktyvumo tyrimas;
- kreatinino koncentracijos tyrimas;
- kalio koncentracijos tyrimas (jei skiriami injekciniai vaistai nuo tuberkuliozės, bedakvilinas, delamanidas);
- EKG (jei skiriamas bedakvilinas ar delamanidas);
- audiograma (jei skiriamas injekcinis vaistas nuo tuberkuliozės);
- regos aštrumo tyrimas (jei skiriamas linezolidas);
- krūtinės ląstos rentgenogramos, kartojamos kas 3 mėnesius.

Gydymo tęsimo fazėje kas mėnesį atliekami šie tyrimai:

- rytinio skreplių ėminio tyrimai (mikroskopija dėl RAB ir pasėlis standžiojoje terpėje dėl TM);
- bendrasis kraujo tyrimas;
- kepenų fermentų aktyvumo tyrimas;
- krūtinės ląstos tiesinės rentgenogramos, kartojamos kas 3 mėnesius. Prireikus vietoj krūtinės ląstos rentgenografijos atliekama krūtinės ląstos KT.

SVARBIAUSIŲ VAISTŲ NUO TUBERKULIOZĖS NEPAGEIDAUJAMI POVEIKIAI

Vaistai nuo tuberkuliozės dažnai sukelia nepageidaujamas reakcijas. Dažniausiai (iki 10 proc. ligonių) pasitaiko pykinimas, vėmimas, gastritas, hepatitas, padidėjusio jautrumo reakcijos, odos pažeidimas. Rečiau (iki 1 proc. ligonių) būna į gripą panašūs simptomai, periferinių nervų pažeidimas, akių pažeidimas, gliukozės koncentracijos kraujyje pokyčiai, ginekomastija, hipotirodizmas, sąnarių uždegimas, sausgyslių uždegimas, mielosupresija, anemija, trombocitopenija, psichozė, traukuliai, QT tarpo pailgėjimas.

Labai svarbu perspėti ligonį apie galimus nepageidaujamus vaistų poveikius, nurodyti jų požymius, paskatinti visuomet apie juos pranešti medicinos personalui. Tinkamai informavus pacientą sumažėja sunkių reakcijų tikimybė ir savavališko vaistų nutraukimo rizika. Taip pat svarbu paraginti alkoholį vartojantį ligonį jo atsisakyti, nerūkyti, nes šie įpročiai didina nepageidajamų reakcijų tikimybę ir jų sunkumą. Svarbu ir visavertiškai maitintis.

Pirmąsias gydymo savaites dažniausiai pasireiškia nepageidajamų virškinimo sutrikimų. Jei šie reiškiniai nesunkūs, gydymo nutraukti negalima.

Sunkiausias ir santykinai dažnas vaistų nuo tuberkuliozės sukeltas nepageidaujamas poveikis yra hepatitas. Dažniausiai pasitaiko vyresniems kaip 35 metų amžiaus asmenims, piktnaudžiaujantiems alkoholiu, sergantiems ar sirgusiems virusiniu hepatitu, vartojantiems kitų hepatotoksiškai veikiančių vaistų, nėščiosioms ir neseniai (iki 3 mėn.) pagimdžiusioms. Jis diagnozuojamas, kai kraujo alanino aminotransferazės (ALT) ar asparagino aminotransferazės (AST) aktyvumas padidėja 3 kartus daugiau nei viršutinė normos riba ir yra klinikinių hepatito simptomų arba AST aktyvumas padidėja 5 kartus daugiau nei viršutinė normos riba.

Ligoniui būtina informuoti, kad jie atidžiai stebėtų, ar neatsirado hepatito požymių (dispepsija, pilvo skausmas, gelta, tamsus šlapimas, apetito sumažėjimas ir kt.). Vartojant kartu izoniazidą ir rifampiciną, hepatitas pasitaiko maždaug 3 proc. atvejų. Diagnozavus hepatitą reikia išsiaiškinti, ar nėra kitų

galimų kepenų pažeidimo priežasčių (piktnaudžiavimo alkoholiu, virusinio hepatito ir kt.). Spręsti dėl galimybės skirti mažiausiai kepenis veikiančių vaistų (ar jų derinių) – etambutolio, streptomicino, amikacino ar fluorochinolono. Nesant tokių galimybių reikia spręsti dėl laikino vaistų nuo tuberkuliozės nutraukimo. Būklei pagerėjus ir sumažėjus AST aktyvumui, galima vėl skirti pirmos eilės vaistų.

Dauguma vaistų nuo tuberkuliozės yra hepatotoksiški, todėl prieš pradedant gydyti rekomenduojama atlikti kepenų fermentų, bilirubino tyrimą. Gydant reguliariai (kartą per 1–2 mėn. DVA-TB atveju) tirti asparagino aminoransferazės (AST) aktyvumą, o jei pasireikš kepenų pažeidimo simptomų, – ir kitus kepenų funkcijos rodiklius.

Dažniausi vaistų nuo tuberkuliozės nepageidaujami poveikiai pateikiami 20 lentelėje.

20 lentelė. Vaistų nuo TB nepageidaujami poveikiai

Nepageidaujamas poveikis	Vaistas	Gydymo taktika
Sunkūs nepageidaujami poveikiai		
Bėrimas su niežuliu ar be jo	Etambutolis, streptomocinas, izoniazidas, rifampicinas, pirazinamidas, fluorochinolonoai, pretomanidas	Vaistų skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį.
Klausos sutrikimas, vestibulinio aparato sutrikimai (svaigimas ir nistagmas)	Streptomocinas, amikacinas	Vaisto skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį. Atlikus otoskopiją paneigti sieros kamščių buvimą. Sutrikimus sukėlusio vaisto daugiau skirti nerekomenduojama.
Traukuliai	Fluorochinolonoai, izoniazidas, cikloserinas	Vaisto skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį. Traukulius sukėlusio vaisto vartoti negalima.
Gelta, hepatitas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Izoniazidas, rifampicinas, pirazinamidas	Paneigus kitas priežastis, vaistų skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį.
Haliucinacijos, suicidinės mintys, mąstymo pokyčiai	Cikloserinas, izoniazidas	Sunkių atveju – gydytojo psichiatro konsultacija.

Regos sutrikimas	Etambutolis	Paneigus kitas priežastis, vaisto skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį. Etambutolio daugiau skirti nerekomenduojama.
Imuninis inkstų pažeidimas	Rifampicinas, ypač pradėjus vartoti po prieš tai buvusio nutraukimo	Vaisto skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį. Rifampicino daugiau skirti nerekomenduojama.
Trombocitopenija	Rifampicinas, fluorochinolonai	Sunki atveju – trombocitų transfuzija. Trombocitopeniją sukėlusio vaisto daugiau skirti nerekomenduojama.
Aplastinė anemija	Izoniazidas	Sunki atveju – kraujo transfuzija. Izoniazido daugiau skirti nerekomenduojama.
Inkstų pažeidimas, šlapimo kiekio sumažėjimas	Streptomicinas, amikacinas	Vaisto skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį.
Pseudomembraninis kolitas	Amoksicilinas su klavulano rūgštimi, imipenemas su cilastatinu, linezolidas	Skirti vankomicino su metronidazoliu.
Širdies ritmo sutrikimas	Fluorochinolonai	Vaisto skyrimą nutraukti. Daugiau skirti nerekomenduojama.
Nesunkūs nepageidaujami poveikiai		
Sumažėjęs apetitas, pykinimas, pilvo skausmas, gastritas*	Pirazinamidas, rifampicinas, izoniazidas, pretomanidas	Vaistus vartoti su nedideliu maisto ar vandens** kiekiu arba vaistą vartoti prieš miegą. Jei simptomai sunkėja (gausus vėmimas ar vėmimas su krauju), vaisto skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį.
Viduriavimas	PASR, etionamidas, izoniazidas, rifampicinas, fluorochinolonai, linezolidas	Pakankamas skysčių vartojimas.
Tinimas	PASR, etionamidas	Tirti dėl galimo skydliaukės pažeidimo.
Sąnarių skausmas	Pirazinamidas	Skirti aspirino arba nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, arba paracetamolio.
Raumenų ir sausgyslių skausmas	Fluorochinolonai	Skirti aspirino arba nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, arba paracetamolio.

Pėdų ar rankų dilgčiojimas, tirpimas, deginimo jausmas	Izoniazidas, cikloserinas, pretomanidas	Skirti piridoksino 50–75 mg kas dieną.
Mieguistumas, nuovargis	Izoniazidas, linezolidas, pirazinamidas, fluorochinolonai	Vaistą vartoti prieš miegą.
Oranžinė ar raudona šlapimo spalva	Rifampicinas	Informuoti ligonį, jog tai nėra pavojinga.
Gripo simptomai (karščiavimas, nuovargis, galvos ir sąnarių skausmas)	Pertraukiamas rifampicino vartojimas	Vaistą skirti kas dieną.
Anemija	Linezolidas	Nutraukus vaisto skyrimą anemija išnyksta.

Paiškinimai. Piridoksino (vit. B6) rekomenduojama profilaktiškai vartoti didelės periferinių neuropatijų rizikos ligoniams (nėščiosioms, žindydėms, sergantiems cukriniu diabetu, inkstų nepakankamumu, piktnaudžiaujantiems alkoholiu, ŽIV infekuotiems asmenims), gydomiems izoniazidu ir (ar) cikloserinu. Rekomenduojama paros profilaktinė dozė 10–25 mg/d., kurią galima padidinti iki 50–75 mg/d., jei atsiranda periferinės neuropatijos klinikinių požymių. Simptomams išnykus dozę galima palaipsniui mažinti iki 10–25 mg/d.*Pacientai neturėtų vartoti skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistų, kai gydomi pirmos eilės vaistais nuo tuberkuliozės, nes jie mažina pastarųjų rezorbciją. **Tačiau vėliau tą dieną skysčio vartoti daug. PASR – paraaminosalicilo rūgšties natrio druska.

Svarbu prisiminti, kad tam tikri vaistai nuo tuberkuliozės turi būti skiriami atsargiai, įvertinat didesnę jų naudą, nei potencialią riziką: etambutolis ir etionamidas – esant regos nervo pažeidimui; pirazinamidas – sergant kepenų liga, podagra, ūmine porfrija; aminoglikozidai – vartojant furozemidą; fluorochinolonai – sergant ar sirgus sausgyslių liga; etionamidas – sergant sunkia kepenų liga; cikloserinas – epilepsija, psichikos liga, sunkia inkstų liga.

Bedakvilino ar delamanido reikia atsargiai skirti kartu su fluorochinolonais, klofaziminu, taip pat retrovirusiniais vaistais (gydant sergančius ŽIV infekcija), nes dėl šių vaistų tarpusavio sąveikų gali kisti bedakvilino ar delamanido koncentracija kraujyje ir atsirasti nepageidaujamas kardiotoksinis poveikis. Ligoniams, vartojantiems šiuos vaistus, dėl galimo širdies laidumo sutrikimo rekomenduojama stebėti QT tarpą elektrokardiogramoje pirmas 12 savaičių bent du kartus per mėnesį, o vėliau – bent vieną kartą per mėnesį. Šių vaistų negalima skirti esant širdies laidumo sutrikimui, EKG QT tarpui >500 ms, hipokalemijai, sunkiam kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumui.

TUBERKULIOZĖS PROFILAKTIKA

Vakcinacija. Lietuvoje naudojama gyva susilpninto virulentiškumo *M. bovis* BCG vakcina. Vakcina visiškos apsaugos neužtikrina ir neapsaugo nuo užsikrėtimo TM ar ligos, bet 80 proc. vaikų apsaugo nuo sunkių, mirtinų, hematogeniniu būdu plintančių tuberkuliozės formų.

Naujagimiai vakcinuojami gimdymo namuose pirmomis gyvenimo dienomis, dažniausiai antrą trečią parą, bet ne anksčiau kaip po 12 val. po gimimo. Revakcinacija neatliekama. Jei naujagimis nebuvo paskiepytas akušerijos skyriuje, BCG vakcinaciją reikia atlikti kuo anksčiau, bet ne vyresniam kaip 5 metų vaikui. Vyresniam kaip 2 mėn. amžiaus vaikui prieš BCG vakcinaciją būtina atlikti tuberkulino mėginį, nes teigiamas mėginys rodo, kad vaikas jau yra (buvo) užsikrėtęs TM ir įvyko natūrali „vakcinacija“. Skiepijama tik tuo atveju, kai tuberkulino mėginio rezultatas yra neigiamas. Komplikacijos (opa, abscesas, limfadenitas, osteomielitas, keloidiniai randai) po BCG vakcinacijos yra retos. Kontraindikacija vakcinuoti – sunki imunodeficito būklė.

LATENTINĖ TUBERKULIOZĖS INFEKCIJA

Latentinės tuberkuliozės infekcijos apibūdinimas ir vertinimas. Latentine vadinama tokia tuberkuliozės infekcija, kai tuberkulino ar serologinis mėginys dėl tuberkuliozės yra teigiamas, tačiau nėra klinikinių ir radiologinių ligos simptomų, TM bakteriologiškai neaptinkama. Pastaruoju metu kai kurie autoriai siūlo vietoje termino „latentinė tuberkuliozės infekcija“ vartoti terminą „tuberkuliozės infekcija“. Šis terminas dar nėra visuotinai paplitęs. Be to, jis yra dviprasmiškas ir gali sukelti papildomos painiavos. Todėl jo vartoti nerekomenduojame.

Nors ir priimtas visuotinai, latentinės tuberkuliozės infekcijos terminas nėra tikslus, nes teigiamas tuberkulino ar serologinis mėginys nerodo, kad žmogaus organizme būtinai yra TM. Teigiamam tuberkulino ar gama interferono mėginiui nebūtinos gyvos TM žmogaus organizme, nes jame imuninės atminties ląstelės gyvena labai ilgai. Tyrimai rodo, kad daugelio asmenų, kuriems yra latentinė tuberkuliozės infekcija, organizme TM jau nebėra ir jiems neįvyks tuberkuliozės reaktyvacijos (jei nebus kitų rizikos veiksnių).

Kita vertus, manoma, kad dalies užsikrėtusių žmonių organizme dormantinės (miegančios) būsenos TM išlieka daugelį metų. Tačiau kol kas vienintelis patikimas metodas įrodyti, kad žmogaus organizme yra TM, – jų aptikimas įvairiuose ėminiuose (žr. skyrių „Tuberkuliozės diagnostika“).

Teigiamas tuberkulino ar serologinis mėginys dėl tuberkuliozės neleidžia atsakyti į klausimą, ar tiriamojo organizme yra tuberkuliozės mikobakterijų (aktyvių ar dormantinės būsenos), ar tai yra imuninė atmintis po buvusio kontakto su TM (taip pat po buvusios vakcinacijos nuo tuberkuliozės). Todėl dabar PSO latentinę tuberkuliozę apibūdina kaip persistuojantį imuninį atsaką į organizmo stimuliaciją TM antigenais, kai nėra aktyvios tuberkuliozės požymių. Svarbu žinoti, kad, esant imunosupresijai dėl imunosupresinio gydymo, gama interferono mėginys gali būti klaidingai neigiamas.

Epidemiologinė latentinės tuberkuliozės infekcijos reikšmė. Tyrimai rodo, kad aktyvia tuberkulioze suserga tik nedaugelis su atvira tuberkulioze

sergančių žmogumi kontaktavusių ir tuberkuliozės mikobakterijomis užsikrėtusių suaugusiųjų (iš jų ir šeimos narių). Apie 70–80 proc. asmenų, turėjusių kontaktą su atvira tuberkulioze sergančiu ligoniu, ja net neužsikrečia.

Per visą gyvenimą aktyvia tuberkulioze suserga iki 5 proc. asmenų, kuriems yra latentinė tuberkuliozės infekcija (jei nėra kitų rizikos veiksnių). Didžiausia rizika būna pirmus dvejus metus. Per juos aktyvia tuberkulioze suserga 0,1–3,3 proc. kartu su ligoniu gyvenančių asmenų, per kitus trejus – iki 0,5 proc., dar per kitus dvejus – iki 0,2 proc. Vėliau tikimybė susirgti tuberkulioze, net kai anksčiau buvo užsikręsta tuberkuliozės mikobakterijomis, praktiškai artima nuliui. Didžiausia rizika susirgti yra ŽIV infekuotiems asmenims.

Įvairiose šalyse atlikti tyrimai rodo, kad aktyvios ir latentinės tuberkuliozės infekcijos santykis gyventojų populiacijose yra 1 : 9–100, t. y. vienam asmeniui, sergančiam atvira plaučių tuberkulioze, tenka nuo 9 iki 100 asmenų, kuriems yra latentinė tuberkuliozės infekcija. Manoma, kad apie trečdalį viso pasaulio gyventojų yra užsikrėtę TM, t. y. latentinę tuberkuliozės infekciją turi maždaug trečdalis pasaulio gyventojų. Tyrimai rodo, kad latentinė tuberkuliozės infekcija yra daugeliui (o kai kurių tyrimų duomenimis – daugumai) sveikatos priežiūros darbuotojų. Nei teigiamas tuberkulino mėginys, nei teigiamas serologinis tyrimas dėl tuberkuliozės neleidžia prognozuoti jos reaktyvacijos.

Latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymas. Įvairių šalių latentinės tuberkuliozės gydymo rekomendacijos skiriasi. Daugelyje išsivysčiusių šalių, kuriose sergamumas tuberkulioze labai mažas, daugumą asmenų, kuriems diagnozuota latentinė tuberkuliozės infekcija, rekomenduojama gydyti. Tačiau žinotina, kad tose šalyse dauguma gyventojų nėra paskiepyti nuo tuberkuliozės, todėl jų imuninė sistema nėra pasirengusi kovai su TM. Gydant latentinę tuberkuliozės infekciją mėginama išvengti jos galimos reaktyvacijos (tapimo aktyvia) asmenims, kurių organizme potencialiai gali būti gyvų TM, ir tokiu būdu panaikinti galimą TM epidemiologinį rezervuarą. Tačiau svarbu prisiminti, kad latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymas neapsaugo nuo pakartotinio užsikrėtimo.

Mažo sergamumo tuberkulioze šalyse siūloma gydyti jaunos žmonės (jiems yra mažesnė hepatotoksinių komplikacijų rizika), ŽIV infekuotus asmenis,

ligonius, sergančius plaučių silikoze, mažus vaikus, glaudžiai sąveikaujančius su šeimos nariu, sergančiu atvira plaučių tuberkulioze, prieš numatomą gydymą TNF inhibitoriais, asmenis, kuriems yra plaučių fibrozinų pokyčių, ypač išplitusių, taip pat hemodialize gydomus ligonius ar prieš organų transplantaciją.

Tokiems asmenims skiriama profilaktinė chemoterapija izoniazidu 6–9 mėn. arba rifampicinu ir izoniazidu 3 mėn., vaistus vartojant kasdien standartinėmis dozėmis. Jei žmogus nesutinka būti (profilaktiškai) gydomas, rekomenduojama jį toliau atidžiai stebėti, bent kelerius metus kas 6–12 mėn. atlikti plaučių rentgeno tyrimą.

Prevencinio (t. y. latentinės tuberkuliozės infekcijos) gydymo efekto duomenys nevienareikšmiški. Dauguma tyrimų rodo, kad epidemiologiniu požiūriu tokio gydymo efektyvumas nedidelis. Latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymas konkrečiam individui gali padėti išvengti aktyvios tuberkuliozės, tačiau epidemiologiniu požiūriu nėra efektyvus net prevenciškai gydant didelės rizikos asmenų grupes. Įvairūs tyrimai rodo, kad norint ne rizikos grupės asmenims (taip pat ir turintiems artimą kontaktą su atvira tuberkulioze sergančiu ligoniu) išvengti vieno aktyvios tuberkuliozės atvejo, reikia gydyti nuo 30 iki 93 žmonių, o rizikos grupės (imunosupresijos būklės, ŽIV infekuotiems, lėtinėmis ligomis sergantiems) asmenims – nuo 14 iki 80 žmonių. Latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymas santykinai efektyviausias ŽIV infekuotiems asmenims.

Lietuvoje epidemiologinių latentinės tuberkuliozės tyrimų neatlikta. Tačiau remiantis atviros plaučių tuberkuliozės paplitimu galima spėti, kad Lietuvoje latentinės tuberkuliozės infekcijos paplitimas tarp suaugusiųjų gali būti nuo 400 iki 4000 atvejų 100 000 gyventojų. Esant tokiam paplitimui, nuo latentinės tuberkuliozės infekcijos tikslinga gydyti tik didelės šios ligos reaktivacijos rizikos asmenis (ŽIV infekuotus asmenis; prieš numatomą gydymą TNF inhibitoriais; mažus vaikus, glaudžiai sąveikaujančius su šeimos nariu, sergančiu atvira plaučių tuberkulioze). Tačiau kiekvienu individualiu atveju visuomet reikia įvertinti galimą gydymo naudą ir žalą.

TUBERKULIOZĖS INFEKCIJOS KONTROLĖ

Tuberkuliozės infekcijos kontrolė yra visuma priemonių, stabdančių TM plitimą bei apsaugančių medicinos darbuotojus, ligonius bei visuomenę nuo užsikrėtimo TB. TB transmisija galima didžiausios TM koncentracijos vietoje, o tai dažniausia būna asmens sveikatos priežiūros įstaigose, ypač teikiančiose paslaugas ligoniams, kuriems įtariama tuberkuliozė ir kurie ja serga. Todėl TB infekcijos kontrolės priemonės daugiausia apima šias įstaigas.

TB infekcijos kontrolės programos priemonių įgyvendinimas asmens sveikatos priežiūros įstaigose apima keturių lygių infekcijos kontrolės priemones, kurias sudaro: valdymo priemonės, administracinės kontrolės priemonės, aplinkos kontrolės priemonės ir kvėpavimo takų apsaugos priemonės.

Valdymo kontrolės priemonės. Valdymo kontrolei priskiriamos šios priemonės: infekcijos kontrolės strategijos ir priemonių plano sudarymas ir įgyvendinimas, finansinių ir žmogiškųjų išteklių skaičiavimas ir planavimas, infekcijos kontrolės priemonių efektyvumo stebėseną ir vertinimas.

Administracinės kontrolės priemonės. Šios priemonės skirtos užtikrinti ligonio, kuriam įtariama TB, ištyrimą, gydymą ir izoliavimą.

Kai įtariama arba žinoma, kad asmuo serga plaučių TB, būtina užtikrinti, kad būtų greitai atlikti diagnostiniai tyrimai. Jei diagnozuojama TB, reikia nedelsiant pradėti gydymą ir ligonį, sergantį atvira TB, izoliuoti specialiai įrengtose palatose, kuriose veikia mechaninės ventiliacinės sistemos. Pageidautina ligonius izoliuoti po vieną. TB sergantys ligoniai paskirstomi į atskiras palatas priklausomai nuo TM išskyrimo į aplinką rizikos, įvertinus TM jautrumą vaistams.

Ligonio izoliacija gali būti baigiama, kai sergančiajam atvira vaistams jautria plaučių tuberkulioze bent po 2 savaičių gydymo, atlikus tris skreplių mikroskopijas tris dienas iš eilės, nerandama RAB ir yra klinikinis pagerėjimas. Ligonius, sergančius DVA-TB ar YVA-TB, izoliacija gali būti baigiama, kai bent po 2 ir 3 mėnesių gydymo, mikroskopuojant skreplius ir pasėlyje, du kartus iš eilės tiriant su 1 mėnesio pertrauka, TM neaptinkama. Rekomenduojama,

kad visais atvejais gydymas atvira tuberkulioze sergančiam asmeniui būtų pradedamas stacionare (pirmenybė teikiama specializuotiems tuberkuliozės ir pulmonologijos skyriams). Rekomenduojama, kad sergantys ekstrapulmonine tuberkulioze ligoniai būtų gydomi atitinkamo profilio skyriuose, išskirtiniais atvejais – specializuotuose tuberkuliozės ar pulmonologijos skyriuose. Visi tuberkulioze sergantys ligoniai tęsti gydymą ambulatoriškai gali tik tais atvejais, kai atitinka tam tikrus būtinus kriterijus (žr. skirsnį „Plaučių tuberkuliozės diagnostikos kriterijai“).

Aplinkos kontrolės priemonės. Aplinkos kontrolės priemonės yra susijusios su pastatų projektavimu, konstrukcija, renovacija. Aplinkos ir asmeninės kvėpavimo takų apsaugos priemonės bus neveiksmingos, jei nebus užtikrintos ir patikimos valdymo ir administracinės kontrolės priemonės. Naudojami trys aplinkos infekcinės kontrolės būdai: natūrali ventiliacija, mechaninė ventiliacija ir ultravioletinio spinduliavimo lempos.

Natūrali ventiliacija (langų atidarymas pagal iš anksto parengtą planą). Privaloma natūraliai vėdinti patalpas reguliariai atveriant langus. Iš kabineto išėjus kosinčiam ligoniui atverti langus ir duris, sudaryti skersvėį ne mažiau kaip 15 min. Vengti oro recirkuliacijos, kad galimai užkrėstas oras nepatektų į kitas patalpas.

Mechaninė ventiliacija per HEPA (angl. *High efficiency particulate air*) filtras. HEPA filtrai yra naudojami ventiliacinėse sistemose infekuotoms oro dalelėms šalinti. Mechaninė ventiliacija su neigiamu oro slėgiu naudojama didelės TB transmisijos rizikos vietose. Izoliacijos palatose ji užtikrina, kad oro kryptis būtų iš koridoriaus į izoliacijos palatą. Siūloma, kad oro tūris izoliuotoje patalpoje pasikeistų per valandą bent 6–12 kartų. Durys, langai izoliuotoje palatoje, kurioje naudojamas neigiamas oro srauto slėgis, turi būti uždaryti. Ventiliacijos sistema turi būti pagrįsta atitinkamu administraciniu infekcijos kontrolės planu, periodiškai tikrinamas mechaninių ventiliacinių sistemų efektyvumas.

Didelės TB transmisijos rizikos vietose (izoliacijos palatose, bakteriologinėse laboratorijose, bronchoskopijų kabinetuose ir kt.) papildomai rekomenduojama įrengti specialias ultravioletinio spinduliavimo lempas, kurios gali būti nuolat įjungtos. Šias lempas rekomenduojama valyti ne rečiau kaip 2 kartus per mėnesį ir ne rečiau kaip kas 6 mėnesius tikrinti jų efektyvumą.

Asmeninės kvėpavimo takų apsaugos priemonės. Jos apsaugo medicinos darbuotojus darbo vietose, kuriose administracinės, aplinkos kontrolės priemonės negali užtikrinti pakankamos apsaugos. Tai ypač aktualu medicinos darbuotojams, dirbantiems TB paslaugas teikiančiose įstaigose bei gydymo įstaigos vietose, kuriose TB infekcijos plitimo rizika yra didelė. Prieš įeidami į didelės TB infekcijos rizikos darbo vietas, medicinos darbuotojai turi dėvėti respiratorių su HEPA filtru, kurio efektyvumas yra ne mažesnis negu 95 proc. Respiratorius gali būti dėvimas keletą kartų, tik svarbu, kad jis nebūtų pažeistas.

Chirurginių kaukių dėvėjimas medicinos darbuotojams yra mažai efektyvus. Asmuo, nusiėmęs kaukę, turi nusiplauti rankas.

Svarbi asmeninės infekcijos kontrolės priemonė yra ligonių mokymas. Ligoniai, sergantys TB, privalo laikytis kosėjimo higienos: kosėdami ar čiaudėdami turi prisidengti burną ir nosį medžiagine ar popierine servetėle, paskui ją išmesti į atliekų dėžę ir nusiplauti rankas. Ligonis, skiriantis į aplinką TM, turi dėvėti chirurginę kaukę.

PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS PROGNOZĖ IR LIGONIŲ STEBĖJIMAS PO GYDymo

Tuberkuliozės prognozę lemia daug veiksnių (TM jautrumas vaistams nuo tuberkuliozės, ligos išplitimas, ligonio būklė, gretutinės ligos, tinkamas gydymas bei paskirto gydymo laikymasis, socialinės sąlygos ir kt.). Įvairiose šalyse atlikti tyrimai, kai dar nebuvo skiriamas šiuolaikinis gydymas, parodė, kad nuo negydomos tuberkuliozės per vienerius metus nuo diagnozės nustatymo miršta apie trečdalią ligonių, o per penkerius metus – apie pusę ligonių. Maždaug 60 proc. likusių gyvų ligonių įvyksta savaiminė tuberkuliozės remisija, o 40 proc. liga tampa lėtinė, ligoniai nuolat išskiria TM.

Įvairių tyrimų iš viso pasaulio duomenimis, tik apie 60 proc. (Lietuvoje virš 70 proc.) ligonių, sergančių DVA-TB, ir iki 30 proc. ligonių, sergančių YVA-TB, gydymas yra sėkmingas. Ligoniai, kuriems liga tampa lėtinė, beveik visą likusį gyvenimą lieka tuberkuliozės sukėlėjų platintojais. Apie 80 proc. ligonių, sergančių lėtine tuberkulioze, išskiria vaistams atsparias TM.

Kartais įvyksta ligos recidyvų, kurių dauguma pasireiškia per 6–12 mėnesių nuo gydymo kurso pabaigos, todėl pacientą toliau būtina reguliariai stebėti (atlikti krūtinės ląstos rentgenografiją, pagal poreikį – kitus tyrimus) – pirmaisiais metais bent 2 kartus per metus, vėliau – bent 1 kartą per metus.

Negydyta ar blogai gydyta plaučių tuberkuliozė progresuoja ir gali komplikuotis kraujavimu iš plaučių, bronchektazėmis, bronchų deformacija, ste-noze, pneumotoraksu, pneumofibroze, plaučių sukalkėjimais, pleuros apnašomis, lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu, lėtine plautine širdimi ir kt. Per 10 metų nuo ligos pradžios miršta apie 80 proc. asmenų, sergančių YVA-TB.

Stebėjimas. Išgydyti ligoniai 5 metus turi būti aktyviai stebimi: pacientams nurodoma pirmaisiais stebėjimo metais 2 kartus per metus, o vėliau per paskesnius 4 metus vieną ar du kartus per metus atvykti konsultuotis pas pulmonologą po išgydytos tuberkuliozės.

Konsultacijų metu pacientams turi būti atliekami skreplių mikroskopijos tyrimai dėl RAB ir pasėlio tyrimai dėl TM bei dviejų kryptių krūtinės ląstos rentgenogramos.

Jeigu stebėjimo metu ar pasibaigus stebėjimo laikotarpiui atsirastų ilgalaikių kvėpavimo sistemos sutrikimų (kosulys, skrepliavimas, dusulys, krūtinės skausmas ir pan.) arba bendrųjų negalavimų (silpnumas, nuovargis, temperatūra ir kt.), pacientas turi kreiptis į pulmonologą, nelaukdamas planuoto vizito laiko.

Įtariant tuberkuliozės recidyvą konsultuoti galima dažniau, gavus šeimos gydytojo siuntimą. Papildomai atliekami mikroskopiniai (dėl RAB) ir pasėlio tyrimai dėl TM (po du tyrimus), rentgeninis krūtinės ląstos tyrimas, o prireikus – krūtinės ląstos KT.

LITERATŪRA

1. Abubakar I, Story A, Lipman M et al. Diagnostic accuracy of digital chest radiography for pulmonary tuberculosis in a UK urban population. *Eur Respir J* 2010; 35: 689–692.
2. Adams S, Ehrlich R, Baatjies R et al. Incidence of occupational latent tuberculosis infection in South African healthcare workers. *Eur Respir J* 2015; 45: 1364–1373.
3. Afshar Paiman S, Siadati A, Mamishi S et al. Disseminated *Mycobacterium bovis* infection after BCG vaccination. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006; 5: 133–137.
4. Ahmedov S, Ayles H, Blok L. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. World Health Organization, 2013.
5. Ahmedov S, Barrera L, Boehme C et al. Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children. Expert Group Meeting Report 2013. World Health Organization, 2013.
6. Ahmedov S, Cirillo DM, Cobelens F et al. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization, 2013.
7. Anderson L, Armstrong L, Bloss E et al. Understanding and using tuberculosis data. World Health Organization, 2014.
8. Anderson L, Dean A, Falzon D et al. Global Tuberculosis Report 2015. World Health Organization, 2015.
9. Anthony R, Barrera L, Boehme C et al. The use of molecular line probe assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs expert group meeting report Geneva: February 2013. World Health Organization, 2013.
10. Atkinson J, Chartier Y, Pessoa-Silva CL et al. Natural Ventilation for Infection control in Health Care Settings. World Health Organization, 2009.
11. Awaity S, Castro K, Chakaya JM et al. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. World Health Organization, 2011.
12. Barrera L, Asalde CB, Bonnet M et al. Noncommercial culture and drug-susceptibility testing methods for screening patients at risk for multidrug-resistant tuberculosis: policy statement. World Health Organization, 2011.
13. Barrera L, Cooreman E, de Dieu Iragena J et al. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. World Health Organization, 2008.
14. Barrera L, Gilpin C, Joloba M et al. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. World Health Organization, 2007.
15. Bars E, Koller T. Millenium Development Goals in the WHO European Region. A situation analysis at the eve of the five year countdown. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2010.
16. Bassam H. Tuberculosis – current issues in diagnosis and management. 2013 InTech.
17. Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600803.
18. Bauquerez R, Blanc L, Bierrenbach A et al. Global tuberculosis control: Epidemiology, strategy, financing. World Health Organization, 2009.

19. Bonnet M, Egwaga S, Fourie B et al. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: policy statement. World Health Organization, 2011.
20. Bonnet M, Egwaga S, Fourie B et al. Same-day diagnosis of tuberculosis by microscopy: policy statement. World Health Organization, 2011.
21. Cadman H. WHO Policy on TB Infection Control in Health Care Facilities, Congregate Settings and Households. World Health Organization, 2009.
22. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A et al. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700648 (Epub ahead of print).
23. Caminero JA. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis 2013. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.
24. Champion EW, Getahun H, Matteelli A et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 2127–2135.
25. Carr W, Kurbatova E, Starks A et al. Interim Guidance: 4-Month Rifampentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(8): 285–289.
26. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
27. Cavalcante S, Chakaya JM, Egwaga SM et al. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. World Health Organization, 2010.
28. CDC. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR* 2005; 54 (No. RR-17).
29. CDC. Prevention and control of tuberculosis in correctional and detention facilities: Recommendations from CDC. *MMWR* 2006; 55 (No. RR-09): 1–44.
30. Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N Engl J Med* 2014; 370: 301–310.
31. Ciceri K. WHO policy on collaborative TB/HIV activities guidelines for national programmes and other stakeholders. World Health Organization, 2012.
32. Crofton J, Horne N, Miller F et al. Clinical Tuberculosis. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). 1992.
33. D'Ambrosio L, Dara M, Tadolini M, et al. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur Respir J* 2014; 43: 1410–1420.
34. Daguman AT. Comparative screening for latent tuberculosis infection among filipino healthcare workers using Quantiferon®TB GOLD in-tube and tuberculin skin test. *BMJ Open* 2015; 5.
35. Danila E, Zablockis R, Gruslys V ir kt. Klinikinė pulmonologija (penktasis leidimas). Vilnius: Vaistų žinios, Vilnius, 2021; p. 634–708.
36. Dara M, Acosta CD, Rusovich V et al. Bacille Calmette–Guerin vaccination: the current situation in Europe. *Eur Respir J* 2014; 43: 24–35.
37. Dean A, Zignol M. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - 5th ed. World Health Organization, 2015.
38. Dėl Lietuvos higienos normos HN 47-1:2012 „Sveikatos priežiūros įstaigos. Infekcijų kontrolės reikalavimai“ patvirtinimo. Vilnius. 2012 m.

39. Dierig A, Tebruegge M, Krivec U et al. Current status of Bacille Calmette Guérin (BCG) immunisation in Europe – A pTBnet survey and review of current guidelines. *Vaccine* 2015; 33: 4994–4999.
40. Dobler CC, Martin A, Marks GB. Benefit of treatment of latent tuberculosis infection in individual patients. *Eur Respir J* 2015; 46: 1397–1406.
41. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med* 2021; 384(18): 1705–1718.
42. Dowdy DW, Azman AS, Kendall EA et al. Transforming the fight against tuberculosis: targeting catalysts of transmission. *Clin Inf Dis* 2014; 59: 1123–1129.
43. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010; 36: 925–949.
44. Estevan AO, Oliveira SM, Croda J. Active and latent tuberculosis in prisoners in the Central-West Region of Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2013; 46: 515–518.
45. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union. Stockholm: ECDC; Updated 2018.
46. Falzon D, Harausz E, Jaramillo E, et al. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update. World Health Organization, 2016.
47. Falzon D, Jaramillo E, Blanc L. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. World Health Organization, 2011.
48. Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J* 2011; 38: 516–528.
49. Floyd K, Lienhardt C. The Global Plan to STOP TB 2011–2015. World Health Organization, 2010.
50. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, et al. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2013; 41: 140–156.
51. Fox GJ, Benedetti A, Cox H et al. Group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600993.
52. Gilpin C, Korobitsyn A. Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework. World Health Organization, 2015.
53. Gilpin C, Weyer K, van Gemert W et al. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. World Health Organization, 2011.
54. Gilpin Ch, Korobitsyn A, Weyer K et al. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs. World Health Organization, 2016.
55. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
56. Griffiths Ch, Barne M, Saxena P et al. Challenges of tuberculosis management in high and low prevalence countries in a mobile world. *Prim Care Respir J* 2014; 23(1): 106–111.

57. Hewitt RJ, Singanayagam A, Sridhar S et al. Reliance on interferon- γ release assays alone for screening before anti-TNF therapy may miss patients with latent TB. *Eur Respir J* 2015; 45: 1510–1512.
58. Yassin MA, Petrucci R, Garie KT et al. Use of tuberculin skin test, IFN- γ release assays and IFN- γ -induced protein-10 to identify children with TB infection. *Eur Respir J* 2013; 41: 644–648.
59. Indra A, Fauville-Dufaux M, Bachińska E et al. Mastering the basics of TB control. Development of a handbook on TB diagnostic methods. ECDC Technical report. European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
60. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1360–1366.
61. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF et al. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium Tuberculosis in Health-Care Settings. Centers for Diseases Control and Prevention Division of Tuberculosis Elimination. Atlanta, 2005.
62. Kampmann B, Whittaker E, Williams A et al. Interferon- γ release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur Respir J* 2009; 33: 1374–1382.
63. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1(1): CD012768.
64. Koirala S, Borisov S, Danila E et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. *Pulmonology* 2021; 27(5): 403–412.
65. Lange C, Pai M, Drobniewski F et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: sensible or silly? *Eur Respir J* 2009; 33: 1250–1253.
66. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
67. Lee M-R, Ho C-M, Lee C-H et al. Tuberculosis contact investigation in an intermediate burden setting: implications from a large tuberculosis contact cohort in Taiwan. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700851.
68. Liberek A, Korzon M, Bernatowska E et al. Vaccination-related Mycobacterium bovis BCG infection. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 860–862.
69. Lienhardt C, Jaramillo E, Falzon D et al. The use of delamanid in the treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. World Health Organization, 2014.
70. Lienhardt C, Weyer K, Falzon D et al. The use of bedaquiline in the treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. World Health Organization, 2013.
71. Lietuvos gyventojų sveikata ir sveikatos priežiūros įstaigų veikla 2009 m. Vilnius, 2010.
72. Lin PL, Flynn JAL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol* 2010; 185: 15–22.
73. Lin PL, Rodgers M, Smith L et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model. *Infect Immun* 2009; 77: 4631–4642.

74. Line probe assays for detection of drug-resistant tuberculosis: interpretation and reporting manual for laboratory staff and clinicians. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
75. Lönnroth K, Migliori GB, Raviglione MV. Framework for tuberculosis elimination in low-incidence countries. World Health Organization, 2014.
76. Lönnroth K, Raviglione M. The WHO's new End TB Strategy in the post-2015 era of the Sustainable Development Goals. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2016; 110: 148–150.
77. Mack U, Migliori GB, Sester M et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33: 956–973.
78. Malakaukas K, Miliauskas S, Danila E, ir kt. Latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostika ir gydymas prieš skiriant tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitorius (Lietuvos pulmonologų, reumatologų ir gastroenterologų sutarimas). *Pulmonologija ir alergologija* 2019; 3(2): 118–122.
79. Malakauskas K, Zablockis R, Venalis A ir kt. Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorius (Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas). *Medicina (Kaunas)* 2011; 47: 187–191.
80. Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Arch Dis Child* 2007; 92: 446–452.
81. Menzies D, Ellis E, Long R et al. Canadian tuberculosis standards, 7th edition, 2014. www.phac-aspc.gc.ca
82. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A et al.; members of the Global Tuberculosis Network. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *Int J Infect Dis* 2020; 92S: S15–S25.
83. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I et al. ECDC/ERS Task force report European Union Standards for Tuberculosis Care. *Eur Respir J* 2012; 39: 807–819.
84. Mirzayev F, van Gemert W, Gilpin C et al. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational 'how-to'; practical considerations. World Health Organization, 2014.
85. Mirzayev F, Viney K, Linh NN et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *Eur Respir J* 2021; 57(6): 2003300.
86. Miškinis K. Tuberkuliozės programos veiksmingumas ir jai skiriamos lėšos. *Sveikatos mokslai* 2011; 1: 3843–3846.
87. Musteikienė G, Miliauskas S, Zaveckienė J et al. Factors associated with sputum culture conversion in patients with pulmonary tuberculosis. *Medicina (Kaunas)* 2017; 53(6): 386–393.
88. Nadasy KA, Patel RS, Emmett M et al. Four cases of Disseminated *Mycobacterium bovis* infection following intravesical BCG instillation for treatment of bladder carcinoma. *South Med J* 2008; 101: 91–95.
89. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e147–e195.

90. Nahid P, Mase SR, Migliori GB et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(10): e93–e142.
91. Piccazzo R, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. *J Rheumatol Suppl* 2014; 91: 32–40.
92. Pimkina E, Zablockis R, Nikolayevskyy V, Danila E, Davidaviciene E. The Xpert® MTB/RIF assay in routine diagnosis of pulmonary tuberculosis: A multicentre study in Lithuania. *Respir Med* 2015; 109(11): 1484–1489.
93. Pontali E, Raviglione MC, Migliori GB and the writing group members of the Global TB Network Clinical Trials Committee. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur Respir Rev* 2019; 28(152): 190035.
94. Practical manual on tuberculosis laboratory strengthening, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
95. Raviglione M, Getahun H, Matteelli A et al. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. World Health Organization, 2015.
96. Rich M, Jaramillo E. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2014.
97. Rieder HL, Van Deun A, Kam KM et al. Priorities for tuberculosis bacteriology services in low-income countries. Second edition. International union against tuberculosis and lung diseases, 2007.
98. Rieder HL. Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control. International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). First edition. Paris, 1999.
99. Ryom L, Cotter A, De Miguel R et al. 2019 update of the European AIDS clinical society guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med* 2020; 21(10): 617–624.
100. Ryom L, De Miguel R, Cotter A et al. Major revision version 11.0 of the European AIDS Clinical Society Guidelines 2021. *HIV Med* 2022 Sep; 23(8): 849–858.
101. Sester M, Crevel R, Leth F et al. Numbers needed to treat to prevent tuberculosis. *Eur Respir J* 2015; 46: 1836–1838.
102. Sester M, Sotgiu G, Lange C et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 100–111.
103. Shea KM, Kammerer JS, Winston CA et al. Estimated rate of reactivation of latent tuberculosis infection in the United States, overall and by population subgroup. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 216–225.
104. Siddiqi S, Rusch-Gerdes SH. MGIT procedure manual. FIND Diagnostics, 2006.
105. Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN et al. Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68(19): 439–443.
106. Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R et al. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J* 2016; 48: 963–971.

107. Sterling TR, Njie G, Zenner D et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69(1): 1–11.
108. Švirškčiamuosius narkotikus vartojančių asmenų tuberkuliozės prevencijos rekomendacijos, skirtos bendruomeninėms organizacijoms. TUBIDU. 2011–2014.
109. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organisation; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
110. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
111. Tuberculosis. NICE guideline, 2019. [nice.org.uk/guidance/ng33](https://www.nice.org.uk/guidance/ng33).
112. Van der Werf MJ, Sandgren A, D'Ambrosio L et al. The European Union standards for tuberculosis care: do they need an update? *Eur Respir J* 2014; 43: 933–942.
113. Varaine F, Rich ML. Tuberculosis. Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. 2014 edition. Medecins Sans Frontieres.
114. Verver S, Warren RM, Beyers N et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1430–1435.
115. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021.
116. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021.
117. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment - Drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020.
118. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022.
119. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment: Module 1: prevention [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020.
120. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organisation; 2021 update. Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
121. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
122. Wong SH, Gao Q, Tsoi KKF et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2016; 71: 64–72.
123. Zellweger JP, Sotgiu G, Corradi M et al. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *Med Lav* 2020; 111(3): 170–183.
124. Zenner D, Loutet MG, Harris R et al. Evaluating 17 years of latent tuberculosis infection screening in north-west England: a retrospective cohort study of reactivation. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602505.