

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

PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

Vilnius, 2018

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

PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

(Lietuvos pulmonologų sutarimas)
2018 m. leidimas

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

Vilnius
2018

PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

(Lietuvos pulmonologų sutarimas) 2018 m. Leidimas

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Tarybos rekomenduota kaip mokomoji priemonė gydytojams ir medicinos specialybės studentams (2018-05-15, Nutarimas Nr. (1.1) 150000-TP-5-5).

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 Santariškių klinikų Programų ir tuberkuliozės valstybės informacinės sistemos skyrius

Edita Vasiliauskienė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centras

Greta Musteikienė, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Pulmonologijos klinika

Kęstutis Miškinis, dr. doc., 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:

Diana Barkauskienė, dr. doc., Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Pulmonologijos klinika

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

Ramutė Steigvilienė, dr., VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

© Lietuvos pulmonologų draugija, 2018

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, 2018

ISBN 978-609-95750-5-6

TURINYS

Santrumpos.....	4
Tuberkuliozės aktualumas. Epidemiologinė situacija Lietuvoje.....	6
Tuberkuliozės sukėlėjai ir jų perdavimo būdai.....	9
Tuberkuliozės diagnostika.....	12
Tuberkuliozės mikrobiologinė diagnostika.....	16
Tuberkuliozės klasifikacija ir diagnozės formulavimas.....	23
Tuberkuliozės registracijos kategorijos.....	24
Vaistams jautrios tuberkuliozės gydymas.....	28
Vaistams atsparios tuberkuliozės gydymas.....	33
Ekstrapulmoninės tuberkuliozės gydymas.....	39
Specifinės būklės sergant tuberkulioze.....	40
Svarbiausių vaistų nuo tuberkuliozės nepageidaujami poveikiai.....	43
Tuberkuliozės profilaktika.....	46
Latentinė tuberkuliozė.....	46
Tuberkuliozės infekcijos kontrolė.....	48
Plaučių tuberkuliozės prognozė ir ligonių stebėjimas po gydymo.....	50
Literatūra.....	52

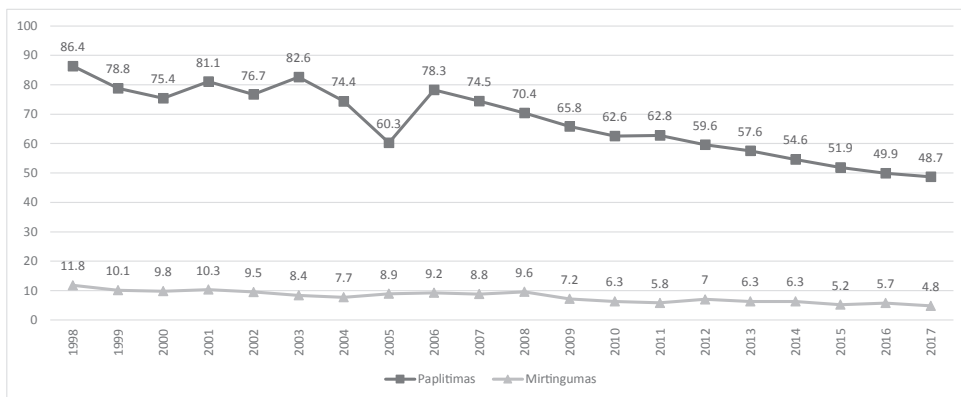
SANTRUMPOS

AIDS	– įgyto imunodeficito sindromas
Am	– amikacinas
Amx/Clv	– amoksicilinas su klavulano rūgštimi
ARV	– antiretrovirusiniai vaistai
BCG	– vakcina nuo tuberkuliozės (lot. <i>bacillus Calmette-Guérin</i>)
Bdq	– bedakvilinas
Cfz	– klofaziminas
Cm	– kapreomicinas
Cs	– cikloserinas
Dlm	– delamanidas
DOTS	– tiesiogiai kontroliuojamas gydymas (angl. <i>directly observed treatment, short course chemotherapy</i>)
DVA-TB	– daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė (angl. <i>multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB</i>)
E	– etambutolis
EKG	– elektrokardiograma
Eto	– etionamidas
FQ	– fluorochinolonas
H	– izoniazidas
Hr-TB	– izoniazidui atspari tuberkuliozė
Ipm/Cln	– imipenemas su cilastatinu
JVT	– jautrumo vaistams tyrimas
Km	– kanamicinas
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. <i>rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB</i>)
Rfb	– rifabutinas
S	– streptomocinas
TB	– tuberkuliozė
TB-LAMP	– kilpinė izoterminė amplifikacija (angl. <i>loop-mediated isothermal \ amplification</i>)
TM	– tuberkuliozės mikobakterijos
Trd	– terizidonas
YVA-TB	– ypač vaistams atspari tuberkuliozė (angl. <i>extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB</i>)
Z	– pirazinamidas
ŽIV	– žmogaus imunodeficito virusas

TUBERKULIOZĖS AKTUALUMAS. EPIDEMIOLOGINĖ SITUACIJA LIETUVOJE

Tuberkuliozės (TB) problema kaip visais laikais, kaip ir dabar, Lietuvoje yra labai aktuali. 1987 m. buvo pasiektas 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. Sukurtas tuberkuliozės mikrobiologijos laboratorijų tinklas. Nuo 1998 m. tuberkuliozės atvejų gausėjimą šalyje pavyko pristabdyti. Jis laipsniškai mažėja, tačiau mažėjimo tempai nepakankamai spartūs (žr. 1 pav.).



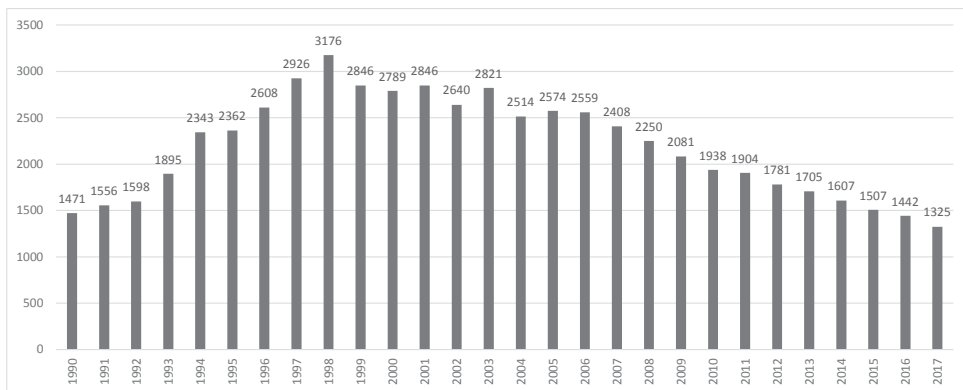
1 pav. TB paplitimas ir mirtingumas nuo tuberkuliozės Lietuvoje 1998–2017 m.

Paiškinimas. Pateikta atvejų skaičiumi 100 000 gyventojų.

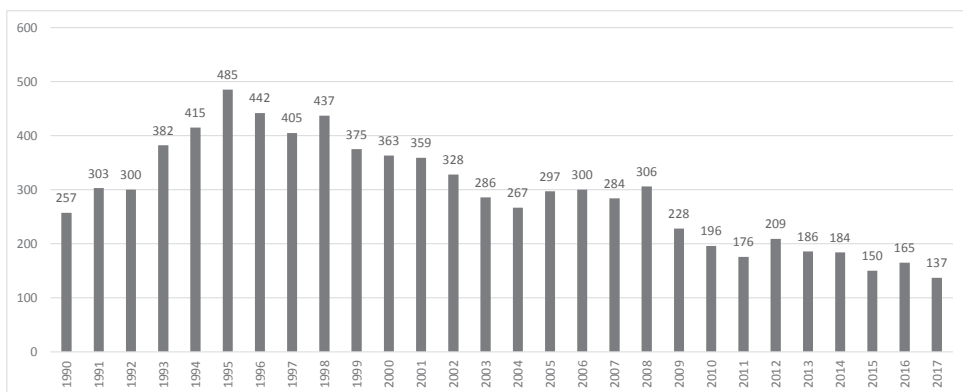
2 ir 3 pav. pateikiami absoliutūs susirgusiųjų tuberkulioze (paplitimas) ir mirusių nuo šios ligos skaičiai nuo 1990 iki 2017 metų. Matyti laipsniškas atvejų mažėjimas, pradedant 1998 m., tačiau mažėjimas nėra stabilus ir sąlyginai nedidelis (apie 5 proc. per metus).

Vienas iš svarbesnių rodiklių yra vaikų tuberkuliozės atvejų paplitimas. Vaikų TB atvejų skaičius (paplitimas) yra netiesioginis šalies tuberkuliozės programos rodiklis, bylojantis apie nepakankamą naujų tuberkuliozės atvejų išaiškinimą, nes vaikai užsikrečia nuo sergančių atviromis tuberkuliozės formomis suaugusiųjų. Vaikų TB atvejų skaičiai parodyti 4 pav.

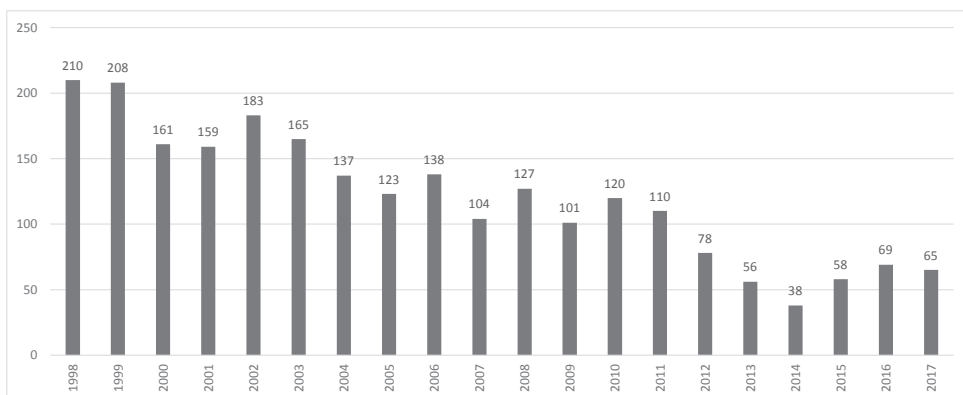
Dabar TB epidemiologinius rodiklius ypač veikia du reiškiniai: žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) paplitimas ir tuberkuliozės mikobakterijų (TM) atsparumas vaistams, ypač daugeliui vaistų atsparios TB (DVA-TB) dalis. ŽIV paplitimas tarp TB sergančių pacientų Lietuvoje nėra didelis, tačiau laipsniškai didėja (žr. 5 pav.).



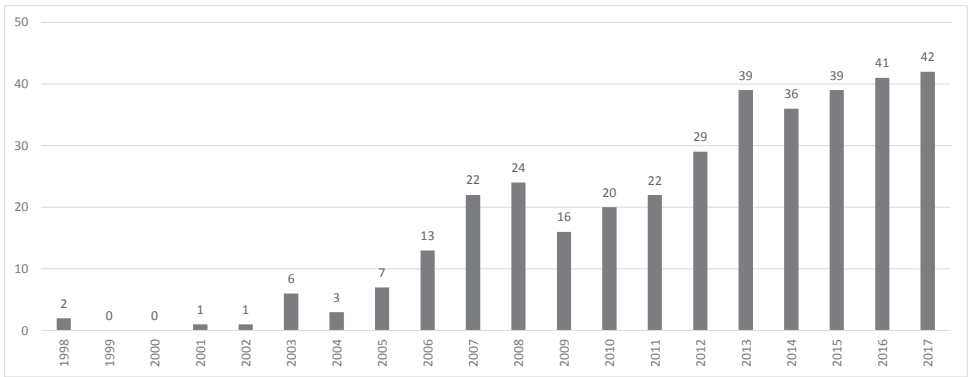
2 pav. Tuberkuliozės atvejų skaičius (paplitimas) Lietuvoje 1990–2017 m. (absoliutūs skaičiai).



3 pav. Mirusių nuo TB skaičius Lietuvoje 1990–2017 m. (absoliutūs skaičiai).

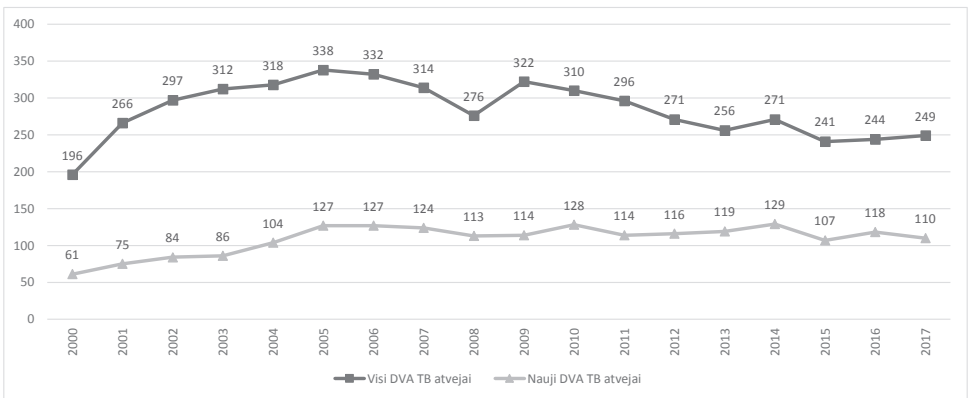


4 pav. Vaikų tuberkuliozės atvejų skaičius Lietuvoje 1998–2017 m. (absoliutūs skaičiai).



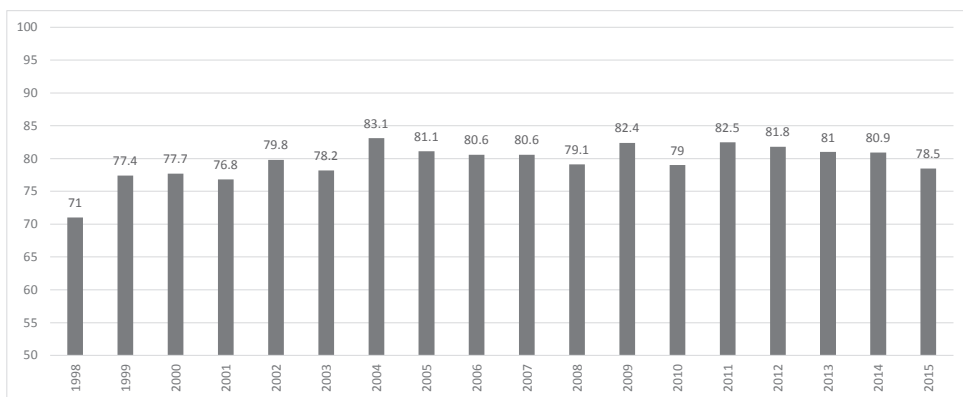
5 pav. ŽIV (+) atvejai tarp TB sergančiųjų Lietuvoje 1998–2017 m. (absoliutūs skaičiai).

Pagal PSO rekomendacijas, naujų plaučių TB atvejų, 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 randamos, o baigus gydymą – nebeaptinkamos). Kaip matyti iš 6 pav. Lietuvoje tik pastaraisiais metais priartėta prie rekomenduojamos išgydymo rodiklio reikšmės.



6 pav. Išgydytų naujų plaučių TB atvejų (patvirtintų bakteriologiškai) procentinė dalis Lietuvoje 1998–2015 m. Nuo 1998 m. gydymas pagal PSO rekomendacijas.

Lietuvoje DVA-TB paplitimas yra vienas iš didžiausių pasaulyje, iki 2006 m. jis nuolat stabiliai didėjo. Tik nuo 2006 m. DVA-TB paplitimas pradėjo laipsniškai mažėti ir šiuo metu stabilizavosi (žr. 7 pav.). Lietuvoje daugiau kaip 20 proc. visų DVA-TB atvejų yra ypač vais-tams atspari tuberkuliozė (YVA-TB).



7 pav. Daugeliui vaistų atsparios TB atvejai Lietuvoje 2000–2017 m. (absoliutūs skaičiai).

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 taip vadinamam tuberkuliozės mikobakterijų kompleksui (*M. tuberculosis complex*), kuriam taip pat priklauso kelios kitos mikobakterijos (*Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinipedii* 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.

Mycobacterium 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 vadintų atipinėmis) (*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 (jų augimui tinkamiausios geriausiai aeruojamos plaučių dalys), todėl nekrozinėje granulomoje, kur yra rūgštinė aplinka ir anoksijos sąlygos, jos negali daugintis. Manoma, kad apie 90 proc. užsikrėtimo atvejų TM tam tikrą laiką ar net visą žmogaus gyvenimą tarpsta plaučių šaknų ir tarpuplaučio limfmazgiuose semidormantinėje (pusiau miegančioje) būsenoje. Tačiau kita vertus, kai kurie autoriai nurodo, kad apie 80 proc. visų užsikrėtimo atvejų TM žmogaus imuninių mechanizmų yra sunaikinamos ir pašalinamos iš organizmo.

Tuberkuliozės mikobakterijos gan 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 4 proc. hidroksido tirpalams).

Tačiau jos yra jautrios ultravioletiniams spinduliams ir chloro junginiams. Tiesioginėje saulės šviesoje TM žūva per 1–1,5 val., veikiant ultravioletiniams spinduliams – 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. Tuberkuliozės gydymą apsunkina 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, pastovios gyvenimo vietos nebuvimas.

Tikimybė infekuotis priklauso nuo aplinkos ore esančios tuberkuliozės mikobakterijų koncentracijos ir ekspozicijos laiko. Užsikrėtimas dažniausiai įvyksta žmogui esant patalpoje, ypač tamsioje, blogai vėdinamoje. Jei yra glaudus sąlytis (nurodoma rizikos mažėjimo tvarka – namie, ypač miegamajame, bare, socialiniame klube, mokykloje, darbo vietoje, turistinėje kelionėje), rizika užsikrėsti tuberkuliozės mikobakterijomis yra 25–50 proc., o mažiems vaikams nuo sergančių tėvų – 45–60 proc. Didelė tikimybė infekuotis yra buvimas vietose kur yra daug žmonių mažose patalpose ilgą laiką, esant blogai ventiliacijai (pvz. įkalinimo įstaigose, globos namuose ir kt.).

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 oro lašeliniu būdu kosėdamas, čiaudėdamas, kalbėdamas, dainuodamas ar tiesiog spjaudydamas skreplius.

Atvira tuberkulioze sergantis asmuo kosėdamas (ar kitu aukščiau paminėtu būdu) į aplinką išskiria seilių ir skreplių lašelių, kuriuose gali būti TM. Stambiausi lašeliai per kelias sekundes nukrinta žemyn ir didesnės įtakos infekcijai plisti neturi. Vidutinio dydžio lašeliai įkvėpiami į viršutinius kvėpavimo takus, iš kurių dauguma mukociliarinio klirenso pašalinami nesukėlę ligos. Mažuose lašeliuose (mažesniuose kaip 5 μm dydžio) esančios TM gali patekti į plaučius. Net viena bakterija gali sukelti infekciją.

Oro lašeliniu (aerogeniniu) keliu perduodama daugiau kaip 99 proc. visų TM. Apie 70 proc. ligonių, sergančių aktyvia tuberkulioze, TM išskiria į aplinką. Pavojingiausi ligoniai tie, kuriems yra plaučių destruktija ir kurie serga kvėpavimo takų (bronchų ar gerklų) tuberkulioze. Ekstrapulmonine tuberkulioze sergantys ligoniai (jei kartu nėra ir kvėpavimo takų tuberkuliozės) dažniausiai epidemiologiškai nepavojingi. Manoma, kad atvira plaučių tuberkulioze sergantis žmogus (priklausomai nuo socialinės elgsenos bei aplinkos veiksnių) per vienerius metus užkrečia nuo 10 iki 20 žmonių.

Antrasis pagal dažnį TM gamtinis rezervuaras yra stambieji raguočiai (jaučiai, karvės). Labai retai aerogeniniu keliu gali užsikrėsti juos prižiūrintys žmonės.

Kiti perdavimo būdai – alimentarinis, per pažeistą odą tiesioginio kontakto būdu, per placentos kraujagysles, amniono vandenis ar infekuotą gimdos takų sekretą būna išimtinai retai. Tuberkulioze galima užsikrėsti vartojant sergančių gyvulių nepasterizuotą pieną ir jo produktus.

Kai tuberkulioze susergama pirmą kartą į organizmą patekus TM, ji vadinama pirmine. Daugiau kaip 90 proc. infekuotų asmenų niekada nesuserga aktyvia tuberkulioze, tačiau, galimai, išlieka infekuoti (tokia būseną vadinama latentine tuberkulioze, žr. skirsnelį „Latentinė tuberkuliozė“).

Patekšios į alveoles, TM dauginasi, dažniausiai viršutinėse plaučių skiltyse. Čia susidaro pirminis židiny, kuris kartu su limfangitu ir kazeoziškai pakitusiu limfmazgiu sudaro vadinamąjį pirminį tuberkuliozės kompleksą. Kartais TM gali patekti į kraują ir, pasklidusios po organizmą, pažeisti inkstus, kaulus, smegenis ir kitus organus.

Besidauginančios TM per 2–12 savaitių pasiekia 10^3 – 10^4 bakterijų skaičių, kurio pakanka sukelti žmogaus imuninės sistemos atsakui, kurį galima pastebėti atlikus tuberkulino mėginį. Tik maždaug 1–5 proc. atvejų per 1–2 metus nuo užsikrėtimo pasireiškia kliniškai aktyvi tuberkuliozė (progresuoja pirminė tuberkuliozė). Dažniausiai suserga jauni ir senyvi žmonės. Ar infekuotas asmuo susirgs tuberkulioze, priklauso nuo TM kiekio, virulentiškumo ir nespecifinių bei specifinių gynybinių žmogaus organizmo mechanizmų. Jei imuninis atsakas nepakankamas (vaikams iki 2 metų amžiaus, asmenims, sergantiems cukriniu diabetu, plaučių silikoze, ŽIV infekuotiems, kai pažeista inkstų funkcija, badaujantiems, alkoholikams, rūkaliams, narkomanams, vartojantiems imunitetą slopinančių

vaistų, gydomiems ir gydytiems (iki 6 mėn. baigus gydymą) TNF inhibitoriais ir kt., susirgimo tikimybė yra santykinai didelė. Pavyzdžiui, TM užsikrėtusiems asmenims, kurie serga cukriniu diabetu, tikimybė susirgti aktyvia tuberkulioze per gyvenimą yra apie 30 proc., o ŽIV infekuotiems ir šios infekcijos negydomiems asmenims – iki 10 proc. kasmet. Dar maždaug iki 5 proc. asmenų suserga vėliau (gali ir po daugelio metų), kai susidaro žmogui nepalankios sąlygos (badavimas, pneumokoniozė, cukrinis diabetas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, neoplazija, sunki inkstų ar kita liga ir kt.) ir limfmazgiuose esanti infekcija reaktyvuojasi (kai tuberkulioze susergama paūmėjus endogeninei (latentinei) tuberkuliozės infekcijai, liga vadinama antrine). Manoma, kad dažniausiai suaugusieji TB suserga dėl vaikystėje įgyto endogeninio infekcijos židinio reaktyvacijos, tačiau taip pat galima superinfekcija užkratu iš aplinkos. Daugiau apie epidemiologinę latentinės tuberkuliozės reikšmę rašoma skirsnyje „Latentinė tuberkuliozė“.

TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKA

Tuberkuliozės diagnostika plačiąja 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. Latentine tuberkulioze sergantis asmuo nėra registruojamas kaip sergantis tuberkulioze (t.y. nėra tuberkuliozės atvejis). Šiame skirsnyje aptariama aktyvios tuberkuliozės diagnostika. Apie latentinę tuberkuliozę rašoma skirsnyje „Latentinė tuberkuliozė“.

Tuberkuliozės atranka. Daugelį metų skriningo (aktyvios tuberkuliozės atrankos) metodu įvairiose šalyse, iš jų – ir Lietuvoje, buvo krūtinės ląstos rentgenografija (paprastai mažo dydžio rentgenogramos, vadintomis fluorogramomis). Tačiau išsivysčiusiose šalyse, pastaruosius dešimtmečius sumažėjus tuberkuliozės atvejų, visuotinės aktyvios jos atrankos atsisakyta. Dabar manoma, kad aktyvi atranka patikrai dėl tuberkuliozės turi būti tik didelės rizikos asmenims (neseniai turėjusiems kontaktą su sergančiu atvira plaučių tuberkulioze, ypač mažiems vaikams; ŽIV infekuotiems asmenims; narkomanams; li-goniams, kuriems numatomas gydymas TNF inhibitoriais; vartojantiems imunitetą slopinančių vaistų ir kt.), esantiems tokiose sąlygose, kai infekcija gali greitai išplisti (įkalinimo įstaigose, kariuomenėje ir kt.) bei dirbantiems darbą, kurio metu yra daug socialinio kontakto (pardavėjams, viešo transporto, maitinimo įstaigų, medicinos darbuotojams, pedagogams ir kt.).

Asmenims, kuriems dėl jų sveikatos būklės, socialinių kontaktų, darbo ar kitos veiklos nėra didelės rizikos infekuotis ar susirgti tuberkulioze, vykdoma pasyvi atranka ištirti dėl

tuberkuliozės (t.y. jie tiriami tik esant klinikiniais simptomams ir (ar) radiologiniams rodiniams, būdingiems tuberkuliozei).

Asmens, kuriam įtariama plaučių tuberkuliozė, specialusis ištyrimas. Tuberkuliozė reikia įtarti žmogui (ypač turinčiam rizikos veiksnių sirgti tuberkulioze), kuriam ilgiau kaip 3 savaites trunka neaiškios kilmės kosulys ar yra neaiškios kilmės karščiavimas ir prakaitavimas. Tokiems asmenims rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgeno tyrimą, jei reikės – ir kompiuterinę plaučių tomografiją, taip pat skreplių mikroskopijos tyrimą RAB aptikti. Jei yra rentgeninių plaučių pokyčių ar didelė tuberkuliozės tikimybė, – ir skreplių pasėlių bei molekulinis tyrimas dėl TM (apie TM identifikavimo metodus rašoma skirsnyje „Tuberkuliozės mikrobiologinė diagnostika“). Plaučių tuberkuliozės diagnostikos algoritmas asmenims, kuriems yra tuberkuliozei būdingų simptomų pateiktas 8 pav., o asmenims, kuriems nėra tuberkuliozei būdingų simptomų – 9 pav.

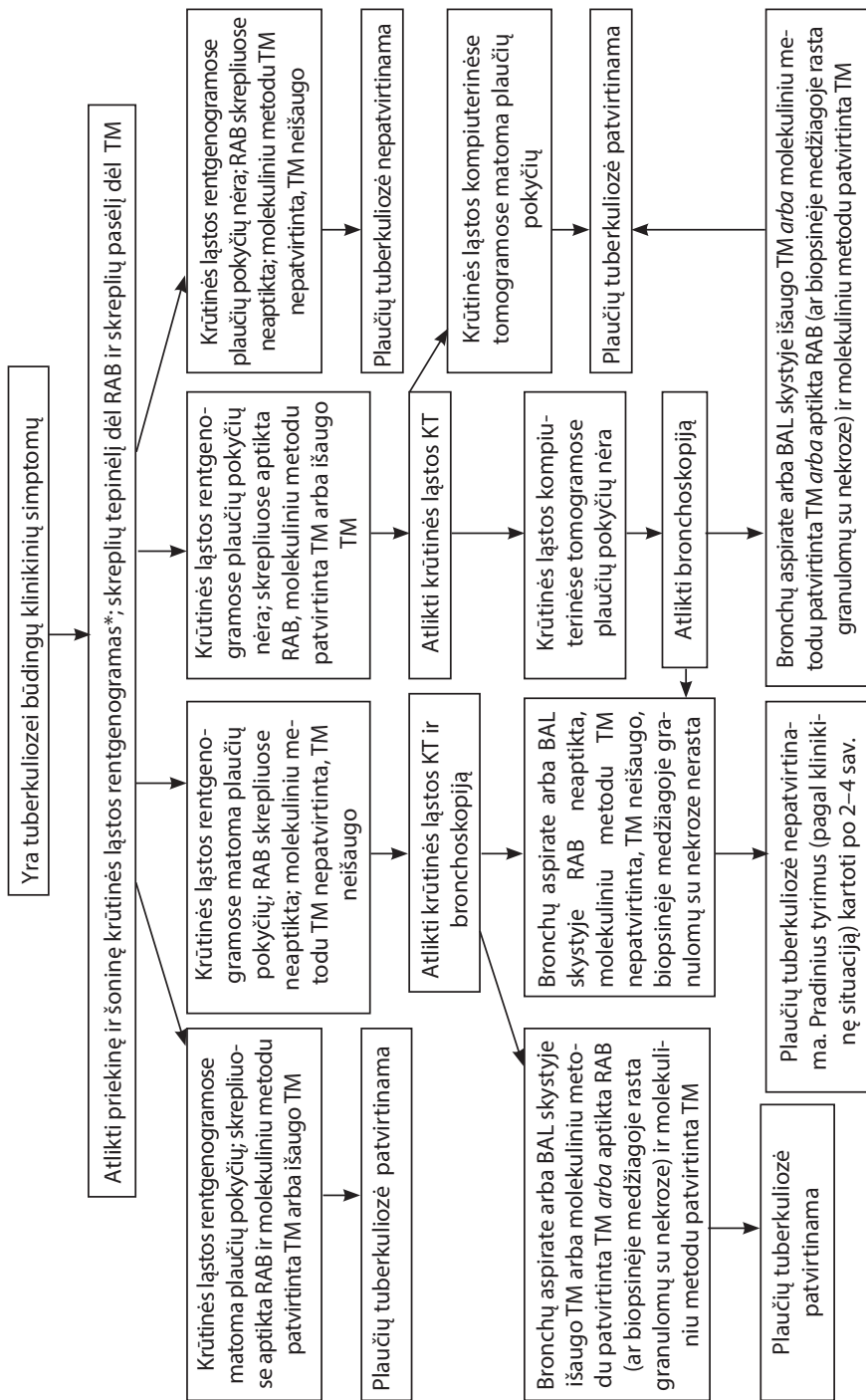
Tuberkuliozei labiausiai būdingi radiologiniai pokyčiai yra infiltracija plaučių viršutinėse skiltyse (nors gali būti ir kitose skiltyse), ypač su irimo požymiais, greta esančiais židiniiais; dauginiai įvairaus dydžio, vietomis susiliejęs židiniai plaučiuose; smulkių židinių sanaupa vienoje plaučio skiltyje; ertminiai plaučių dariniai (dažniausiai vienas ar du), ypač storasieniai. Tuberkuliozė taip pat gali pasireikšti skysčio kaupimusi pleuros ertmėje (dažniausiai vienoje), rečiau – vienu dariniu ar infiltratu plautyje. Svarbu prisiminti, kad normali krūtinės ląstos rentgenograma nepaneigia plaučių tuberkuliozės.

Kai įtariama tuberkuliozė, tačiau atlikus kelis skreplių tyrimus TM nerandama, ar ligonis skreplių neiškosi, ar skrepliuose aptinkama TM, tačiau rentgeninių tuberkuliozės požymių nėra, reikėtų atlikti bronchoskopiją. Bronchoskopijos metu paimama medžiagos mikroskopijai, mikrobiologiniams ir molekuliniais tyrimams. Endobronchinė biopsija atliekama esant vizualinių bronchų gleivinės pokyčių. Bronchoalveolinis lavažas ir (ar) bronchoskopinė plaučių biopsija atliekami, jei kitais metodais nepavyko patvirtinti tuberkuliozės.

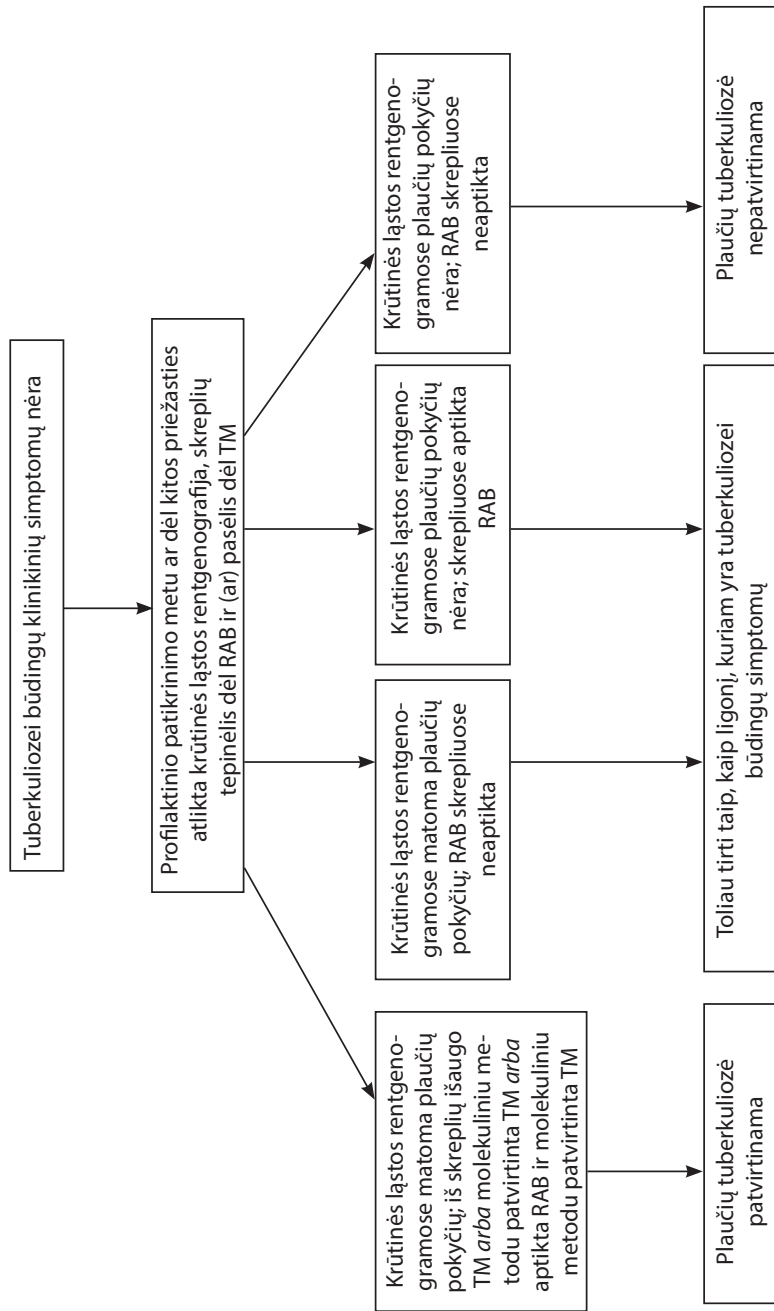
Kai yra eksudacinis pleuritas (tuberkulioziniu pleuritu dažniausiai serga jauni žmonės), rekomenduojama pleuros ertmės punkcija, pleuros skysčio ištyrimas (mikroskopija ir pasėlis) dėl TM. Svarbu prisiminti, kad TM pleuros skysčio tepinėlyje aptinkama retai (iki 10 proc.), o pasėlyje – nuo 25 proc. iki 70 proc. Todėl pakartotinai, po pleuros ertmės punkcijos, skysčiui vėl susikaupus, indikuotina pleuros biopsija.

Tuberkuliozės diagnostikos kriterijai. Svarbiausias neabejotinas naujai diagnozuojamos tuberkuliozės diagnostikos kriterijus yra iš tiriamosios medžiagos išaugintos ir identifiкуotos tuberkuliozės mikobakterijos.

Kai yra būdingų klinikinų ir radiologinių požymių, tuberkuliozė gali būti diagnozuota remiantis: 1) mikroskopija (aptikus RAB) ir ėminiuose molekuliniais diagnostikos metodais patvirtinus TM arba 2) būdingais pokyčiais plaučių, pleuros ar limfmazgio biopsinėje me-



8 pav. Plaučių tuberkulozės algoritmas asmeniui, kuriam yra tuberkulozei būdingų simptomų. RAB – rūgščiai atsparios bakterijos, TM – tuberkulozės mikobakterijos, KT – kompiuterinė tomografija. *Jei yra skysčio pleuros ertmėje, atliekama pleuros ertmės punkcija ir pleuros skysčio mikroskopija dėl RAB bei pasėlių dėl TM, pleuros biopsija ir biopsatų tyrimas dėl RAB.



9 pav. Plaučių tuberkuliozės algoritmas asmeniui, kuriam tuberkuliozei būdingų simptomų nėra. AB – rūgščiai atsparios bakterijos. TM – tuberkuliozės mikobakterijos.

džiagoje (aptikus granulomų su nekroze) arba 3) respiraciniuose mėginiuose ar bioplate molekuliniais 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 bronchektazėms – 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 sukeltai plaučių ligai, retai – sarkoidoze. Todėl jų specifškumas tuberkuliozei patvirtinti nėra didelis. Tik pleuros bioplatuose aptiktos granulomos su nekroze yra pakankamai specifškas radinys tuberkuliozei. Todėl visais atvejais reikia stengtis tuberkuliozę patvirtinti pasėlio būdu arba bent jau molekuliniais diagnostikos metodais. Taip pat prisimintina ir tai, kad nei tuberkulino mėginys, nei serologiniai gama interferono testai nepadeda atskirti aktyvios tuberkuliozės nuo latentinės nei suaugusiems, nei vaikams.

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

TUBERKULIOZĖS MIKROBIOLOGINĖ DIAGNOSTIKA

Mikroskopijos metodas rūgščiai atsparioms bakterijoms aptikti. Mikroskopijos metodas yra vienas pigiausių, paprasčiausių ir greičiausių tuberkuliozės (TB) laboratorinės diagnostikos metodų. Tačiau nepaisant visų tyrimo pranašumų, rūgščiai atsparių bakterijų (RAB) mikroskopija neleidžia atskirti tuberkuliozės mikobakterijų (TM) nuo ne tuberkuliozės mikobakterijų (anksčiau vadintų atipinėmis), taip pat atskirti gyvybingas mikobakterijas nuo negyvybingų, vaistams jautrias nuo vaistams atsparių TM padermių. Atsižvelgiant į santykinai nedidelį metodo jautrumą (mikroskopuojant mikobakterijos dažniausiai aptinkamos esant jų koncentracijai ne mažesniai kaip 10 000 bakterijų viename tiriamosios medžiagos mililitre), mikroskopijos tyrimas negali pakeisti pasėlio metodo, tačiau juo išaiškinami didžiausių epideminį pavojų keliantys TB sergantys asmenys bei vertinamas gydymo efektyvumas.

Visais atvejais, 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, TB diagnozei patvirtinti skre-

plių mikroskopijos skaičių galima sumažinti iki dviejų tik tuomet, kai TB tyrimus atliekančios laboratorijos dalyvauja išorinės kokybės kontrolės programoje ir užtikrina gerą šių tyrimų atlikimo kokybę. Tokiais atvejais, TB gali būti patvirtinama gavus bent vieną teigiamą tepinėlį (aptikta bent 1 RAB 100 regėjimo laukų).

leškant TM, gali būti atliekama tiesioginė (neapdorotos tiriamosios medžiagos) ir specialiais metodais apdorotų koncentruotų klinikinių ėminių mikroskopija. Mikroskopijos tyrimo jautrumas palyginti su pasėliu, yra 25–75 proc., nes priklauso nuo ėminio rūšies, tinkamo tiriamosios medžiagos surinkimo, jos kiekio, RAB dažymo metodo bei tyrimo atlikimo kokybės. Mikroskopijos tyrimo jautrumas yra mažesnis tiriant ėminius iš vaikų ir TB sergančių asmenų, infekuotų žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV).

Mikroskopuojant mikobakterijos gali būti vizualiai atskiriamos nuo kitų mikroorganizmų savo storu lipidiniu ląstelės apvalkalu, kuris dažymo metu sulauko 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 metodas RAB aptikti. Tačiau siekiant išvengti klaidingai teigiamų rezultatų, visi fluorochrominiais dažais dažyti tepinėliai, kuriuose randama RAB, turi būti perdažomi Cylio-Nilseno būdu RAB patvirtinti.

Šviesos mikroskopija. Cylio-Nilseno būdu dažyti tepinėliai tiriami šviesos mikroskopu su aliejaus imersija. Tyrimas atliekamas vadovaujantis standartizuota metodika. Tepinėlių skaičius, tenkantis vienam tyrėjui per dieną, neturėtų viršyti 20–25, nes per didelis darbo krūvis stipriai sumažina mikroskopavimo kokybę. Paskaičiuota, kad 100 000 gyventojų, pakanka turėti vieną mikroskopijos centrą Cylio-Nilseno būdu dažytiems tepinėliams tirti.

Fluorescencinė mikroskopija. Tai jautresnis nei šviesos mikroskopija metodas, tačiau pasižymintis mažesniu specifiškumu, 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. Tradiciniuose fluorescenciniuose mikroskopuose naudojamos kvarcinės-halogeninės arba gyvsidabrio kvarcinės lempos, kurios palyginti brangios ir kenksmingos darbuotojams.

Šviesos diodų, arba LED (angl. *LED – light-emitting diode*) fluorescencinė mikroskopija. LED fluorescencinė mikroskopija pasižymi didesniu diagnostiniu tikslumu negu tradicinė fluorescencinė mikroskopija bei lenkia šviesos mikroskopiją (vidutiniškai 10 proc.). Dėl šios priežasties PSO specialistai rekomenduoja pakeisti įprastus fluorescencinius mikroskopus LED mikroskopais, kurie turėtų tapti alternatyva tradiciniams šviesos mikroskopams visose didelėse laboratorijose.

LED mikroskopų naudojimas taip pat gali būti pagrįstas ir ekonominiu požiūriu. LED

mikroskopuose įrengti šviesos diodai yra palyginti nebrangus šviesos šaltinis, todėl mikroskopai ir jų priedai reikalauja mažiau elektros energijos nei tradicinei fluorescencinei mikroskopijai skirti mikroskopai. Be to, šviesos diodų lempučių veikimo laikas yra ilgas. Pasėlio metodai. Pasėlio metodas yra brangesnis, sudėtingesnis ir trunka ilgiau nei mikroskopija, nes reikalauja specialių mikobakterijų auginimo sąlygų ir tiriamosios medžiagos apdorojimo. Be to, mikobakterijų auginimui pasėlyje reikalinga speciali laboratorinė įranga, apmokytas personalas bei atitinkama biologinė sauga.

Mikobakterijų augimas gali būti patvirtinamas vizualiai (pagal specifines morfologines mikroorganizmo charakteristikas) arba automatizuotu būtu pagal mikobakterijų metabolizmą. Visais atvejais, kai išaugo mikobakterijos, pasėliai turi būti patvirtinti, atliekant *M. tuberculosis* komplekso identifikaciją. Pasėlio būdu išaugintos TM patvirtina TB diagnozę, leidžia ištirti jų jautrumą vaistams nuo TB.

Prieš atliekant tiriamosios medžiagos išsėjimą į terpę, ji yra apdorojama, kad būtų su-naikinti nespecifiniai mikroorganizmai bei suskystintas pats mėginys. Tam tikru laipsniu visi mėginių apdorojimo metodai yra žalingi mikobakterijoms, todėl pasėlio metodo jautrumas nesiekia 100 proc. Palyginti su mikroskopija, pasėlis yra daug jautresnis meto-das (TM gali būti išskirtos jų koncentracijai esant apie 100 bakterijų viename tiriamosios medžiagos mililitre). Tokiu būtu išaiškinama dar 30–50 proc. TB atvejų, kurių nepavyko patvirtinti mikroskopijos metodu. Pasėlio specifškumas yra 100 proc. ir yra auksinis TB laboratorinės diagnostikos standartas.

Mikobakterijų auginimui pasėlyje gali būti naudojamos specifinės selektyvios standžiosios ir skystosios mitybinės terpės.

Dažniausiai TM auginimui naudojamos *standžiosios* Levenšteino-Jenseno ir *Middlebrook* terpės. Jos nesunkiai pagaminamos ir yra pigesnės nei skystosios, tačiau dėl lėto mikro-bakterijų augimo, mikroorganizmų kolonijos pastebimos tik po 3–8 savaičių, ypač jei ti-riamojoje medžiagoje TM koncentracija yra nedidelė.

Naudojant skystąsias mitybines terpes, mikobakterijų auginimo laikas gali sutrumpėti iki 1–3 savaičių. Ankstyvai TB diagnostikai ir TM jautrumo vaistams tyrimui PSO eksper-tai rekomenduoja naudoti neradioaktyvias komercines Bactec MGIT skystąsias terpes. Visuomet rekomenduojama tiriamąją medžiagą sėti į skystąją terpę, įtariant ekstrapulmo-ninę TB, mikroskopiškai neigiamą TB, vaikų mėginius, ŽIV-TB koinfekcijos atveju, esant vaistams atspariai TB gydymo efektyvumui vertinti. Tačiau pasėlio tyrimas skystoje ter-pėje yra brangesnis, dažniau gali būti užteršiamas kitais mikroorganizmais bei reikalauja didesnių biologinės saugos priemonių.

TM kultūrų išskyrimo efektyvumas tiesiogiai priklauso nuo darbo organizavimo preanalizi-niame etape (būtinas kokybiškas tiriamosios medžiagos 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 galimo kryžminio tiriamosios medžiagos užteršimo (dėl aerozolių susidarymo pasėlio atlikimo metu) 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. Jei negydytam ligoniui nustatomas atsparumas I eilės vaistams nuo TB, būtina pagalvoti, kad tai gali būti ne tuberkuliozės mikobakterijos, kurias būtina toliau tirti ir identifikuoti jų rūšį. Taip pat būtina iširti, ar gryoje kultūroje išskirta padermė yra *Mycobacterium bovis* BCG (lot. *bacillus Calmette-Guerin*), ypač imunosupresuotiems ligoniams.

Mikobakterijų diferenciacija iki rūšies gali būti atliekama naudojantis fenotipiniais arba genotipiniais metodais. PSO rekomenduoja naudoti greitus imunochromatografinius tyrimus, kuriais per 15 minučių galima sužinoti, ar rūšis priklauso *M. tuberculosis* kompleksui. Taip pat galima naudoti specialius molekulinės diagnostikos metodus, kuriais galima identifikuoti įvairias mikobakterijas rūšis, taip pat ir *M. bovis*.

Molekulinės biologijos diagnostiniai metodai. Molekuliniai mikobakterijų aptikimo metodai yra pranašesni TB diagnozuoti, nes yra greitesni, jautrūs ir 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, bei leidžiamiesiems II eilės vaistams (kanamicinui, amikacinui ir kapreomicinui).

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

Vadovaujantis PSO rekomendacijomis, greitai DVA-TB ar tik rifampicinui atsparios TB diagnostikai siūloma naudoti komercinius *atvirkštinės hibridizacijos su specifiniais žymenimis* (angl. *line-probe assays*, arba LPA) ir *Xpert MTB/RIF* molekulinis tyrimus.

Vis dėlto, molekuliniai diagnostikos metodai nepakeičia klasikinių mikroskopijos, pasėlio ir fenotipinių jautrumo vaistams nuo TB tyrimo metodų, nes dėl jų nepakankamo tikslumo galimi klaidingai teigiami ir neigiami rezultatai.

Atvirkštinės hibridizacijos su specifiniais žymenimis metodai. Šiais molekulinės diagnostikos metodais išskiriama sukėlėjo DNR iš TM kultūros arba tiesiogiai iš tiriamosios medžiagos. Jie leidžia aptikti *M. tuberculosis* kompleksą bei nustatyti genų mutacijas, lemiančias atsparumą I ar II eilės vaistams. Pagrindinis šių metodų privalumas yra greitas (iki 48 val.) atsparumo rifampicinui ir izoniazidui (naudojant *GenoType MTBDRplus v2.0* tyrimą) arba fluorochinolonams ir leidžiamiesiems (kanamicinui, amikacinui ir kapreomicinui) II eilės vaistams nustatymas (naudojant *GenoType MTBDRsl v2.0* tyrimą).

PSO rekomenduoja (sąlyginė rekomendacija) LPA (angl. *line-probe assays*) tyrimą atlikti kaip pradinį vietoje fenotipinio kultūrų tyrimo, siekiant greičiau nustatyti atsparumą vaistams. Vis dėlto, LPA negali pakeisti tradicinio pasėlio ir jautrumo vaistams tyrimų. 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. Pagal PSO rekomendacijas, LPA siūloma naudoti mikroskopiškai teigiamuose ėminiuose ar TM kultūrose iš pulmoninio ir ekstrapulmoninio židinio suaugusiems ir vaikams. LPA nerekomenduojama naudoti mikroskopiškai neigiamuose skreplių ėminiuose, nes tyrimo tikslumas yra mažas (44 proc.). LPA tyrimas gali būti atliekamas TB laboratorijose, kuriose yra atitinkamai įrengtos molekulinei diagnostikai skirtos patalpos.

Xpert MTB/RIF metodas. Xpert MTB/RIF metodu atliekamas visiškai automatizuotas nukleorūgščių išskyrimas, gausinimas ir aptikimas (polimerazės grandininės reakcijos metodu) *GeneXpert*[®] (Cepheid, JAV) sistema, kuri leidžia dar greičiau (iki 2 val.) aptikti ir identifikuoti *M. tuberculosis* DNR bei sukėlėjo atsparumą rifampicinui. Xpert MTB/RIF metodas gali būti naudojamas skrepliams (neapdorotiems arba apdorotam skreplių sedimentui) ir kitiems respiraciniams ėminiams, ekstrapulmoniniams ėminiams (likvorui, skrandžio išplovoms, limfmazgio ar kito audinio biopstatui) suaugusiems ir vaikams tirti. Dabar Xpert MTB/RIF rekomenduojama naudoti kaip pradinį diagnostinį tyrimą suaugusiems ir vaikams, kuriems yra didelė TB rizika, ypač DVA-TB ir TB-ŽIV koinfekcijos atveju.

Vienas svarbiausių šio metodo privalumų yra didelis jautrumas ir specifškumas respiraciniuose ėminiuose. TB sukėlėjo aptikimo atveju, Xpert MTB/RIF metodo jautrumas yra 68–88 proc., o specifškumas 98–99 proc. Xpert MTB/RIF yra daug jautresnis nei mikroskopija, todėl labai 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 specifškumas – 98 proc.

Xpert MTB/RIF Ultra tyrimas yra jautresnis nei Xpert MTB/RIF tiriant mikroskopiškai neigiamus respiracinius ir ekstrapulmoninius ėminius. Be to šis metodas leidžia aptikti tyliąsias mutacijas *rpoB* gene, lemiančias atsparumą RIF bei heterorezistentiškas (mišrias) padermes. Vis dėlto, metodas nėra labai specifškas, nes negyvybingos mikobakterijos

gali būti aptinkamos asmenims po TB infekcijos (ypač populiacijose kur sergamumas tuberkuloze yra didelis). Dėl didelio metodo jautrumo galima aptikti sukėlėjo DNR “pėdsakus” – ypač mažą RAB kiekį mėginyje, ir šis radinys turi būti interpretuojamas kaip tikrai teigiamas atsakymas ŽIV sergantiems, vaikams ir ekstrapulmoniniuose ėminiuose. Xpert MTB/RIF Ultra rekomenduojama pakartoti iš naujo ėminio, jeigu aptinkami DNR “pėdsakai” asmenims, neinfekuotiems ŽIV, taip pat jeigu nustatomas atsparumas rifampicinui, įtariant vaistams jautrią TB, nesant DVA-TB rizikos veiksnių.

Xpert MTB/RIF metodas yra brangesnis nei įprasti TB laboratorinės diagnostikos metodai, bet lengvai atliekamas, reikalauja minimalių biologinės saugos sąlygų, personalo apmokymo, todėl jį 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. Pacientams, kuriems DVA-TB rizika nėra didelė, tačiau jų pirminis Xpert MTB/RIF tyrimo rezultatas dėl atsparumo rifampicinui yra teigiamas, Xpert MTB/RIF tyrimas turi būti kartojamas siekiant, išvengti metodologinių tyrimo klaidų. Xpert MTB/RIF tyrimas nėra tinkamas gydymo efektyvumui vertinti, nes šiuo metodu gali būti aptinkamos negyvybingų ir gyvybingų TM nukleorūgštys. Visais atvejais, kai yra nesutapimai tarp Xpert MTB/RIF tyrimo ir fenotipinių jautrumo vaistams nuo TB tyrimų arba LPA, tokių kultūrų DNR turėtų būti sekvenuojamos.

Tuberkuliozės mikobakterijų jautrumo vaistams metodai. Savalaikis TM jautrumo vaistams ištyrimas yra svarbus gydant sergantį TB. Jautrumo vaistams tyrimus (JVT) rekomenduojama atlikti: naujiems ligoniams prieš pradėdant gydymą; kai gydant naują TB atvejį, skrepliuose randamos RAB 3-ą, 5-ą ar vėlesnį gydymo mėnesį; anksčiau gydytiems nuo TB; sergantiems ŽIV infekcija; bei 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 po pasėjimo 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 gali būti atliekami standžiosiose (Levenšteino-Jenseno, *Middlebrook*) ir skystosiose (*Bactec MGIT*) mitybinėse terpėse ir yra skirstomi į tiesioginius ir netiesioginius. Tiesioginio fenotipinio tyrimo metodo metu koncentruotas ėminys yra 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 laboratorinėje diagnostikoje. Standžiosiose terpėse gali būti naudojami proporcijų, absoliučių koncentracijų ir atsparumo proporcijų metodai, skystosiose – proporcijų metodas. Visi jie tinkami I eilės vaistų nuo TB jautrumo tyrimui.

Nors fenotipiniai jautrumo vaistams nuo TB tyrimai geriausiai patvirtina vaistams atsparią TB, vis tik šių tyrimų atlikimo laikas yra gan ilgas, o tyrimų tikslumas įvairiems vaistams yra skirtingas. Atliekant jautrumo vaistams nuo TB tyrimus skystosiose mitybinėse terpėse, rezultatų gavimo laikas sutrumpėja iki 7–10 dienų, palyginus su 2–4 savaitėmis, kai tie patys tyrimai atliekami standžiosiose terpėse.

Jautrumo I 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 standartu. Tačiau remiantis naujausiais tyrimais, jautrumo rifampicinui nustatymas skystosiose terpėse nėra visiškai patikimas, nes šiuo metodu neįmanoma išskirti tam tikrų, kliniškai svarbių iš dalies rifampicinui atsparių padermių, turinčių *rpoB* geno mutacijas. Dėl šios priežasties būtina atlikti jautrumo tyrimą izoniazidui ir II eilės vaistams, o jei yra galimybė – sekvenuoti TM padermės DNR. Be to, esant *inhA* geno mutacijai, yra didelis kryžminis atsparumas tarp izoniazido ir etionamido. PSO rekomenduoja naujai išaiškintiems ligoniams TM jautrumo vaistams tyrimus atlikti skystosiose terpėse *Bactec MGIT* sistema. Šis metodas, palyginti su jautrumo vaistams tyrimu standžiojoje terpėje, yra greitesnis ir saugesnis, nes sistema yra automatizuota, naudojami nedūžtantys plastikiniai mėgintuvėliai. Tačiau šis metodas turi ir savų trūkumų: jis brangesnis, yra didesnė tiriamosios medžiagos užkrėtimo nespecifiniais mikroorganizmais rizika. *Bactec MGIT* sistema, matuodama fluorescencijos intensyvumą, vertina jautrumo vaistams rezultatus, palygindama juos su fluorescencijos lygiu kontroliniame mėgintuvėlyje.

Jautrumo II eilės vaistams nuo tuberkuliozės tyrimai. Fenotipiniai JVT II eilės vaistams tyrimai skystojoje *Bactec MGIT* terpėje yra laikomi auksiniu standartu. Vis dėlto, jautrumo II eilės vaistams nuo TB tyrimo rezultatai yra mažiau tikslūs. PSO ekspertai rekomenduoja atsparia TB sergantiems ligoniams tirti jautrumą aminoglikozidams (kanamicinui ir amikacinui), polipeptidams (kapreomicinui) ir fluorochinolonams (ofloksacinui, levofloksacinui, moksifloksacinui, gatifloksacinui). TM jautrumas senos ir naujos kartos fluorochinolonams turi būti tiriamas tik šalyje prieinamiems vaistams, nes šios grupės vaistams būdingas nevisiškas kryžminis atsparumas. Amikacinas ir kanamicinas pasižymi kintamu kryžminiu atsparumu, todėl atsparumą šiems vaistams rekomenduojama tirti atskirai. Amikacinas, kanamicinas ir kapreomicinas gali turėti kryžminį atsparumą, susijusį su *rrs* geno mutacija. Streptomicinas turi nedidelį kryžminį atsparumą su amikacinu, kanamicinu ir kapreomicinu. Protionamidas ir etionamidas pasižymi 100 proc. kryžminiu atsparumu.

Įprastu atveju jautrumo II eilės vaistams nuo TB tyrimų etionamidui, protionamidui, cikloserinui, terizidonui, PASR, klofaziminui, amoksicilinui su klavulano rūgštimi, klartromicinui, linezolidui, imipenemui, meropenemui, tiocetazonui nerekomenduojama

atlikti, nes jie nėra standartizuoti ir laboratorijos negali užtikrinti šių tyrimų patikimumo ir atkartojamumo.

Jautrumo tyrimus II eilės vaistams rekomenduojama naudoti TB laboratorijoms, galintiems atlikti ne mažiau nei 200 tyrimų per metus. Nesant galimybei užtikrinti jautrumo vaistams tyrimų kokybę ir atkartojamumą bei parodžius prastus išorinės kokybės kontrolės rezultatus, atlikti jautrumo vaistams tyrimus laboratorijoms nerekomenduojama.

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

Tik rifampicinui atsparios tuberkuliozės ar DVA-TB atveju, II eilės vaistams (fluorochinolonams ir leidžiamiesiems vaistams) jautrumui nustatyti, rekomenduojama naudoti molekulinį *GenoType MTBDRsl VER 2.0* tyrimą. Dėl tyrimo didelio jautrumo ir specifškumo, rekomenduojama tirti tiesiogiai apdorotus skreplius arba TM kultūrą, tiek suaugusiems tiek vaikams, nepriklausomai ar mikroskopiškai aptinkamos RAB ar neaptinkamos, tačiau tyrimo rezultatai yra tikslesni iš mikroskopiškai teigiamų skreplių.

Kilpinės izoterminės amplifikacijos metodu (angl. *loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP)*) galima greitai (greičiau nei per 1 valandą) aptikti *M. tuberculosis* komplekso DNR iš mikroskopiškai teigiamų ir neigiamų skreplių (metodas nėra pritaikytas tirti kitus ėminių tipus). 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 specifškumas 98 proc. Vis tik, platesnis metodo panaudojimą ribotas, nes juo nenustatomas atsparumas RIF kaip Xpert MTB/RIF tyrimas.

TUBERKULIOZĖS KLASIFIKACIJA IR DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS

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

- A 15 – kvėpavimo organų tuberkuliozė, patvirtintą bakteriologiškai ir (arba) histologiškai;
- A 16 – kvėpavimo organų tuberkuliozė, nepatvirtintą bakteriologiškai ar histologiškai;
- A 17 – nervų sistemos tuberkuliozė;
- A 18 – kitų organų (kaulių ir sąnarių, urogenitalinės sistemos, odos, akių, antinksčių ir kt.) tuberkuliozė;
- A 19 – miliarinė tuberkuliozė.

Formuluojant diagnozė, rekomenduojama iš pradžių nurodyti pažeistą organą (pvz.:

Plaučių tuberkuliozė). Kiek galima tiksliau apibūdinti pažeistų plaučių apimtį – skiltis arba segmentus (jei pažeisti atskiri segmentai). Pažeidimo apimtį pateikti trupmenos išraiška (trupmenos skaitiklis nurodo dešinįjį plautį, o vardiklis – kairįjį plautį). Skiltys nurodomos – raide L ir skaičiais (1, 2, 3), segmentai – raide S ir skaičiais (nuo 1 iki 10). Diagnozės pabaigoje nurodyti tuberkuliozės mikobakterijų radimą (TM+) arba neradimą (TM-) ir komplikacijas (pvz., kraujo iškosėjimą, pleuros empiemą).

Jei sergančiam plaučių tuberkulioze, TM išskirtos pasėlio metodu, rekomenduojama rašyti kodą A15.0 arba kodą A15.1. Jei TM identifikuotos greituoju molekulinio metodu – kodą A15.3.

Atskirais atvejais rekomenduojame nurodyti plaučių tuberkuliozės radiologinę formą (*kaverninė*, kai rentgenogramose ar kompiuterinėse tomogramose matomi atskiri, karštais su skysčio paviršiumi ertminiai dariniai, jų vidinės ir išorinės sienelės lygios ir *fibrozinė kaverninė*, kai kavernos siena yra stora).

Diagnozių pavyzdžiai:

TLK–10–AM kodas A15.0

Fibrozinė *kaverninė* plaučių tuberkuliozė S1/L1, S6 TM+

Tuberculosis pulmonum fibrocavernosa S1/L1/, S6 TM+

TLK–10–AM kodas A15.1

Plaučių tuberkuliozė L1,2,3/L1 TM+

Tuberculosis pulmonum L1,2,3/L1 TM+

TLK–10–AM kodas A15.3

Plaučių tuberkuliozė 0/S6 TM+. Kraujo iškosėjimas.

Tuberculosis pulmonum 0/S6 TM+. Haemoptoe.

TLK–10–AM kodas A16.0

Plaučių tuberkuliozė S1,2/0 TM–

Tuberculosis pulmonum S1,2/0 TM–

TUBERKULIOZĖS REGISTRACIJOS KATEGORIJOS

Tuberkuliozės atvejų registracija yra vienas iš penkių DOTS strategijos elementų. Tuberkuliozės duomenų bazėje tuberkuliozės atvejų registracijos dėka galima įvertinti tuberkuliozės kontrolės priemonių efektyvumą, vertinti TM jautrumo vaistams tyrimų duomenis, vykdyti epideminį stebėjimą, prognozuoti epidemiologinius pokyčius.

Sergantieji vaistams jautria TB skirstomi į šias atvejo registracijos kategorijas – žr. 1 lentelę.

1 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 pakartotinas bakteriologiškai patvirtintas TB epizodas.
	Nesėkmingas gydymas	Ligonis, kuris buvo gydytas vaistais nuo TB, tačiau gydymas buvo nesėkmingas: 5-ą gydymo mėnesį ar skrepliuose randamos TM; bet kurioje gydymo fazėje diagnozavus DVA-TB.
	Nutrauktas gydymas	Ligonis, kuris gydymą buvo nutraukęs 2 mėnesius ar daugiau ir mikroskopuojant skreplius aptinkamos RAB.
Atvykęs iš kito krašto		Ligonis, kuris registruotas ir buvo pradėtas gydyti nuo tuberkuliozės kitoje šalyje.
Kiti atvejai		Ligoniai, kurie negali būti priskiriami aukščiau išvardintoms 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.

Paaiškinimas. *Ligonis vaistus nuo TB vartojęs 1 mėnesį ar ilgiau.

Apibūdinimai naudojami vertinant ligonių, sergančių vaistams jautria TB gydymo rezultatus, pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Vaistams jautrios tuberkuliozės atvejo gydymo baigčių registracijos kategorijos.

Gydymo baigtis	Apibūdinimas
Išgydytas	Ligonis, kuriam buvo rastos 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 baigto gydymo 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.

Paaiškinimas. 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, pateiktos 3 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). Ligonių, sergančių vaistams atsparia TB, gydymo baigčių registracijos kategorijos pateiktos 4 lentelėje.

3 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 kuriam vėliau pakartotinai diagnozuota bakteriologiškai patvirtinta TB (tai gali būti tiek tikrasis recidyvas, tiek naujas TB epizodas dėl reinfekcijos).
	Nesėkmingas gydymas	Ligonis, kuris buvo gydytas vaistais nuo TB, tačiau gydymas buvo nesėkmingas.
	Grįžęs 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.

4 lentelė. Vaistams atsparios tuberkuliozės atvejo gydymo baigčių registracijos kategorijos.

Gydymo baigtis	Apibūdinimas
Išgydytas	Ligonis, baigęs visą gydymo kursą ir kuriam po intensyviosios gydymo fazės, trijuose pasėlio tyrimuose paeiliui (praėjus bent 30 dienų kiekvieno tyrimo), TM neaptinkamos.
Gydymas baigtas	Ligonis baigęs visą gydymą kursą, tačiau neatitinka išgydytos TB kategorijos, nes trūksta pasėlio tyrimo rezultatų.
Sėkmingas gydymas	Tai išgydytos TB ir baigto gydymo ligonių suma.
Nesėkmingas gydymas	Gydymas nutrauktas ar buvo reikalingas mažiausiai dviejų vaistų keitimas dėl vienos iš šių priežasčių: Intensyviosios gydymo fazės pabaigoje arba po 8 mėnesių nuo gydymo pradžios neįvyko pasėlio konversija*; Pasėlio reversija gydymo tęsimo fazėje**; Atsirado rezistentiškumas fluorochinolonams ar antros eilės injekciniams vaistams.
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.

Paaiškinimas. *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 pateiktos 5 lentelėje.

5 lentelė. Vaistams atsparios tuberkuliozės atvejo 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
Pakartotinai gydomas atvejis	Atkrytis	Anksčiau išgydytas nuo TB ar pabaigęs visą gydymo kursą ir pakartotinai susirgęs TB
	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 dėl vaistams jautrios tuberkuliozės ir jiems diagnozuojama DVA-TB bet kuriame gydymo etape.
Daugeliui vaistų atspari TB (DVA-TB)		Rifampicinui ir izoniazidui atspari tuberkuliozė
Ypač vaistams atspari (YVA-TB) tuberkuliozė		Izoniazidui, rifampicinui, bet kuriam fluorochinolonų grupės antibiotikui ir mažiausiai vienam iš injekcinių vaistų (kapreomicinui, kanamicinui ar amikacinui) atspari tuberkuliozė
Rifampicinui atspari (RA-TB) tuberkuliozė		Atsparumas rifampicinui, aptiktas fenotipo arba genotipo metodais

Paaiškinimas. RAB – rūgščiai atsparios bakterijos.

Tuberkuliozės atvejo registracijai Sveikatos apsaugos ministro įsakymais patvirtintos statistinės formos (LR Sveikatos apsaugos ministro 2014 m. rugšėjo 19 d. įsakymas Nr. V-970):

- Tuberkuliozės atvejo registravimo kortelė Nr. 1.“ forma Nr. 081-1-1/a (pildo gydytojai pulmonologai, vaikų pulmonologai, ne vėliau kaip per 10 dienų nuo diagnozės patikslinimo visiems ligoniams, kuriems diagnozuota tuberkuliozė ir pateikia ją LR Sveikatos apsaugos ministerijos nustatyta tvarka – Tuberkuliozės Valstybės informacinės sistemos skyriui.
- Tuberkuliozės gydymo rezultatų registravimo kortelė Nr. 2. forma Nr. 081-1-2/a (pildo gydytojai pulmonologai ir vaikų pulmonologai ligoniams, kurie baigė gydymą stacionare ir/ ar ambulatoriškai – Tuberkuliozės Valstybės informacinės sistemos skyriui.
- Tuberkuliozės diagnostikos, ja sergančių asmenų gydymo ir priežiūros – metų ataskaita Nr. 23-1-sveikata (pildo gydytojai pulmonologai atsakingi už tuberkuliozės statistinius

duomenis (nurodyta pačioje ataskaitos formoje) ir pateikia Tuberkuliozės Valstybės informacinės sistemos skyriui.

- Tuberkulioze sergančių asmenų registravimo žurnalas forma Nr. 060-1/a (pildo kiekvienas ambulatorines paslaugas teikiantis gydytojas pulmonologas ar skyriaus vedėjas ir pateikia Tuberkuliozės Valstybės informacinės sistemos skyriui.
- Pranešimas apie nustatytą (įtariamą) susirgimą forma Nr. 058-089-151/a (nustačius aktyvią tuberkuliozę, pildoma ir išsiunčiama nedelsiant LR Sveikatos apsaugos ministerijos nustatyta tvarka – Tuberkuliozės Valstybės informacinės sistemos skyriui.
- Ligonio, sergančio tuberkulioze, gydymo kortelė forma Nr. 081-9/a (pildo gydytojai pulmonologai ir vaikų pulmonologai visiems ligoniams, kurių ambulatorinis arba stacionarinis gydymas nuo tuberkuliozės tiesiogiai stebimas medicinos personalo).
- Tuberkuliozės mikobakterijų dauginio atsparumo vaistams nuo tuberkuliozės atvejo registravimo kortelė (ligoniams, kuriems pirmą kartą arba pakartotinai diagnozuojama dauginio atsparumo vaistams tuberkuliozė)“ forma Nr. 081-1-3/a (pildo gydantis gydytojas pulmonologas visais atvejais, nustačius pirmą kartą ar pakartotinai ligoniui DVA-TB diagnozę ir jam atvykus gydytis į stacionarą ir siunčia į Tuberkuliozės Valstybės informacinės sistemos skyrių.
- Tuberkuliozės mikobakterijų dauginio atsparumo vaistams nuo tuberkuliozės gydymo rezultatų registravimo kortelė Nr. 081-1-4/a (pildoma visais atvejais, pradėjus DVA-TB bet kurioje Lietuvos sveikatos priežiūros įstaigoje, baigus gydyti stacionare, baigus gydyti ambulatoriškai arba esant bent kuriam nors gydymo rezultatui (pvz., nutrauktam gydymui, nesėkmingam gydymui). Pildo gydantis gydytojas pulmonologas ir siunčia į Tuberkuliozės Valstybės informacinės sistemos skyrių.
- Pranešimas apie asmens, sergančio tuberkulioze, mirties atvejo forma Nr. 107/a (pildoma mirties atveju). Pildo gydantis gydytojas pulmonologas arba kitų specialybių gydytojai ir siunčia į Tuberkuliozės Valstybės informacinės sistemos skyrių.
- Ligonio, sergančio dauginio atsparumo vaistams tuberkulioze, bakteriologinio ištyrimo ir gydymo kortelė forma Nr. 081-5/a (pildo gydantis gydytojas pulmonologas DVA-TB sergančiam ligoniui ir siunčia kartu su ligonio, sergančiu DAV-TB, išrašu. Forma saugoma ambulatorinėje Sergančio tuberkulioze sveikatos istorijoje).

VAISTAMS JAUTRIOS TUBERKULIOZĖS GYDYMAS

Kiekviena vaistams jautrios tuberkuliozės gydymo schema susideda iš 2 mėnesių pradinės (intensyviosios, 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 fazė–

je skiriami du arba trys patys veiksmingiausi vaistai nuo tuberkuliozės – izoniazidas, rifampicinas, etambutolis. 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 ir jautrumo vaistams ir (ar) greitus molekulinis diagnostinius TB tyrimus. Greitus molekulinis diagnostinius tyrimus rekomenduojama atlikti, jei mikroskopuojant skreplius aptinkamos RAB arba ŽIV infekuotiems pacientams.

Labai svarbu jautrios tuberkuliozės gydymo metu užtikrinti, kad ligonis suvartotų visus jam paskirtus vaistus. Ligonį būtina gydyti tiek ilgai, kiek rekomenduojama, net jei ligonio būklė pagerėjo. Kai gydymo kursas yra per trumpas, dažniausiai gydymas būna nesėkmingas. 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 kai vaistai nuo TB buvo skirti trumpiau negu 1 mėnesį. Rekomenduojamas 6 mėnesių trukmės gydymo režimas (**2HRZE/4HR(E)**): 2 mėn. intensyvioji gydymo fazė (HRZE) ir 4 mėn. gydymo tęsimo fazė (HRE) (žr. 6 lentelė). Tyrimai rodo, kad ligoniams, kuriems gydymo pradžioje buvo plaučių destruktija, didelės apimties plaučių pažeidimas, sergantiems cukriniu diabetu, ŽIV infekuotiems ar dėl kitos priežasties imunosupresuotiems asmenims, rūkaliams, turintiems nepakankamą kūno masę (> 10 proc. mažesnės negu būtina) ar ligoniams, kuriems po 2 gydymo mėnesių skreplių pasėlyje išaugo TM, yra labai didelė (apie 10 kartų didesnė palyginti su neturinčiais šių rizikos veiksnių – 20 proc. palyginti su 2 proc.) tuberkuliozės atkryčio rizika. Todėl gydymo tęsimo fazė šiems ligoniams gali būti tęsiama iki 7 mėn. (viso 9 mėn. gydymo).

6 lentelė. Gydymo režimas ligoniams, kuriems tuberkuliozė diagnozuota pirmą kartą.

Intensyvioji gydymo fazė	Gydymo tęsimo fazė
2HRZE	4HRE*

Paaiškinimai. H – izoniazidas, R – rifampicinas, Z – pirazinamidas, E – etambutolis. Skaitmuo prieš vaistus rodo gydymo trukmę mėnesiais. Sergantiems tuberkulioziniu meningitu etambutolį rekomenduotina pakeisti streptomycinu. * – jei jautrumo vaistams tyrimu įrodyta, kad atsparumo izoniazidui nėra, gydymo tęsimo fazeje galima etambutolio neskirti.

Naujo tuberkuliozės atvejo gydymo efektyvumo vertinimas. Nors molekuliniai tyrimo metodai yra svarbūs TB diagnostikai, jie nėra naudojami TB gydymo efektyvumui vertinti. Gydymo efektyvumas vertinamas pagal skreplių mikroskopijos ir pasėlio tyrimus, nepriklausomai ar prieš gydymą skreplių tepinėlyje RAB buvo aptikta ar ne (žr. 7 lentelę). Jei ligoniui mikroskopuojant skrepliuose aptinkamos 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, vėl pradedamas gydyti iš pradžių. Bet kurioje ligos gydymo fazėje nustačius DVA-TB, vaistams jautrios tuberkuliozės gydymas nutraukiamas ir ligonis toliau gydomas pagal DVA-TB gydymo režimą.

Pakartotino tuberkuliozės atvejo gydymas. Šiems gydymo atvejams priskiriami ligoniai, kai gydymas buvo nesėkmingas, nutrauktas arba atkryčio atveju. 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. Greitais molekuliniais jautrumo vaistams tyrimais paneigus DVA-TB, skiriamas anksčiau aprašytas 6 mėnesių trukmės gydymo režimas (2HRZE/4HR(E)). Greitais molekuliniais ar pasėlio jautrumo vaistams tyrimais patvirtinus DVA-TB, toliau gydymas skiriamas pagal DVA-TB gydymo kategoriją.

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

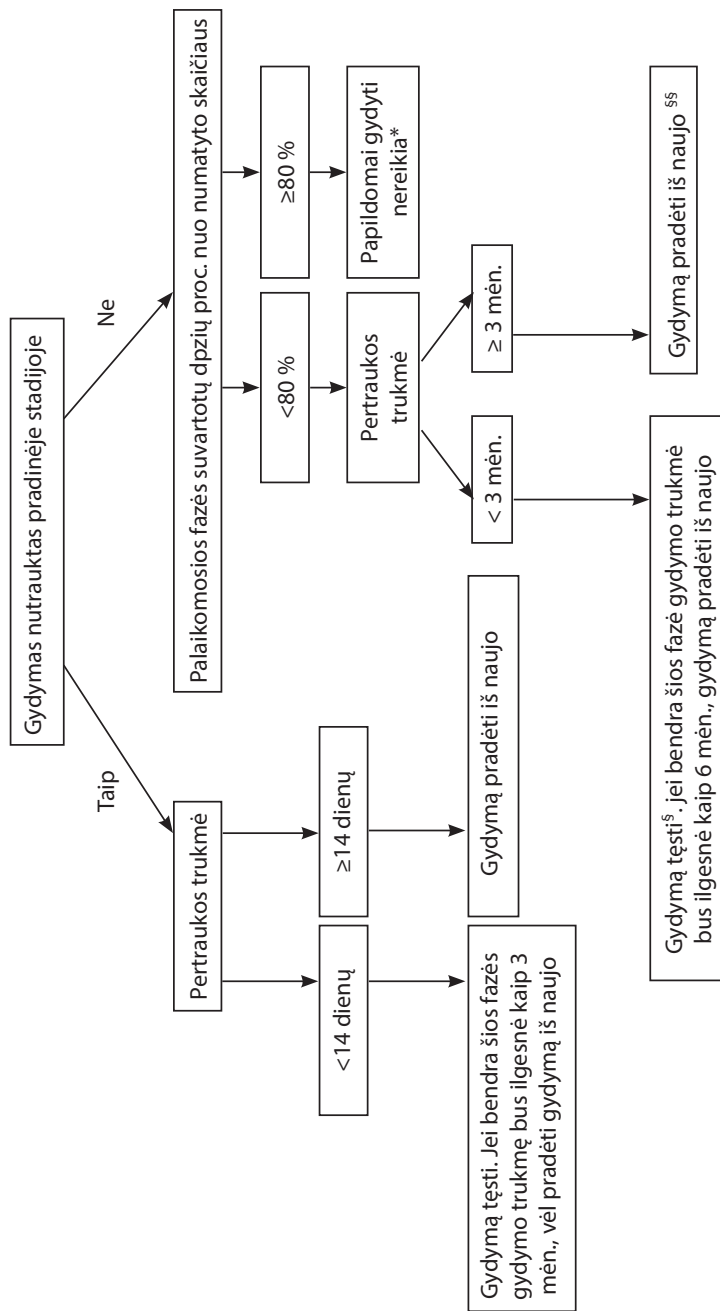
Gydymo mėnuo	Intensyvioji gydymo fazė		Gydymo tęsimo fazė			
	1-asis	2-asis	3-asis	4-asis	5-asis	6-asis
Skreplių mikroskopija	–	–	Taip	–	Taip	Taip
Skreplių pasėlis *	–	–	Taip	–	Taip	Taip

Paaiškinimai. *– jei skreplių pasėlyje aptiktos TM, atlikti jautrumo vaistams tyrimus iš pirmojo išaugusio pasėlio.

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. 10 pav.).

Pakartotino TB atvejo gydymo efektyvumo vertinimas. Ligonių gydymo efektyvumas vertinamas pagal skreplių mikroskopijos ir pasėlio tyrimo rezultatų dinamiką (žr. 7 lentelę). Jei ligoniui mikroskopuojant skrepliuose aptinkamos 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 iš naujo (2HRZE/4HR(E)). Bet kurioje gydymo fazėje, diagnozavus DVA-TB, gydymas vertinamas kaip neefektyvus (nesėkmingo gydymo registracijos grupė) ir ligonis toliau gydomas pagal DVA-TB gydymo režimą.

Vaistai vartojami, gydant vaistams jautrią tuberkuliozę. Visi vaistai nuo tuberkulio-



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

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

zės skirstomi į pagrindinius (I eilės) ir rezervinius (II eilės). I eilės vaistai yra patys efektyviausi. Taip pat jie yra gan gerai toleruojami. Svarbiausios jų savybės pateiktos 8 lentelėje.

Vaistų nuo tuberkuliozės poveikio fazės. Išskiriamos trys vaistų nuo tuberkuliozės poveikio TM fazės. Pirmoje fazėje, trunkančioje 1–2 savaites, greitai (daugiausia izoniazido) sunaikinamos tarpląsteliniam 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 savaičių gydymo, jų nebebūna daugumai ligonių. Nors per pirmąsias aštuonias gydymo savaites dauguma TM sunaikinama, vis dėlto, klinikinių tyrimų duomenimis, po dviejų gydymo mėnesių TM skrepliuose dar aptinkama iki 20 proc. ligonių (nes mikroskopuojant dar ilgai galima rasti negyvų mikobakterijų, kurios terpėse neauga, bet matomos mikroskopiškai).

8 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 šarminėje ir rūgštinėje terpėse.	Veikia viduląstelines ir užląstelines TM.
Rifampicinas	Veikia baktericidiškai po 1 valandos*. Sterilizuojantis poveikis.	Veikia visas bakterijų populiacijas, taip pat ir dormantines.	Veiklus šarminėje ir rūgštinėje terpėse.	Veikia viduląstelines ir užląstelines TM.
Pirazinamidas	Veikia baktericidiškai. Sterilizuojantis poveikis po 2–3 mėnesių.	Veikia lėtai besidauginančias bakterijas.	Veiklus rūgštinėje terpėje.	Veikia tik viduląstelines TM.
Etambutolis	Veikia bakteriostatikai. Apsaugo nuo atsparumo vaistams atsiradimo.	Veikia visas bakterijų populiacijas.	Veiklus šarminėje ir rūgštinėje terpėse.	Veikia viduląstelines ir užląstelines TM.
Streptomocinas	Veikia baktericidiškai.	Veikia greitai besidauginančias bakterijas.	Veiklus šarminėje terpėje.	Veikia tik užląstelines TM.

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

Tuo remiantis sergančių tuberkulioze gydymo režimai skirstomi į *intensyviąją ir tęsimo fazes*. Intensyvios fazės metu pasiekama baktericidinio poveikio (pacientai nustoja skirti

TM), pagerėja pacientų klinikinė būklė. Tęsimu fazėje sunaikinamos likusios persistuojančios TM, tuo pačiu yra apsaugoma nuo ligos atkryčio.

Rekomenduojamas pirmos eilės vaistų nuo TB dozavimas pateiktas 9 lentelėje.

9 lentelė. Pirmos eilės vaistų nuo TB dozavimas.

Vaistas	Rekomenduojama dozė, kai vaistas vartojamas kas dieną	
	mg/kg	Maksimali dozė, mg
Izoniazidas	5	300
Rifampicinas	10	600
Pirazinamidas	25	2000
Etambutolis	15	1600
Streptomocinas *	15	1000

Paaiškinimai. *Ligoniams vyresniems nei 60 metų ar sveriantiems mažiau nei 50 kg, streptomocino 500–750 mg kasdienė dozė gali sukelti nepageidaujamų poveikių, todėl jiems rekomenduojama dozė yra iki 10 mg/kg per dieną.

VAISTAMS ATSPARIOS TUBERKULIOZĖS GYDYMAS

Įgytas dauginis atsparumas vaistams atsiranda dėl įvairių priežasčių, dažniausiai dėl nepabaigto, 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 atspari (DVA-TB, angl. *multidrug-resistant TB* – *MDR-TB*) ir ypač vaistams atspari tuberkuliozė (YVA-TB, angl. *extensively drug resistant tuberculosis, XDR-TB*) priežastis yra ne organizme persistuojančių TM reaktyvacija, o pakartotinis užsikrėtimas, dažniausiai tuberkuliozės gydymo įstaigose.

Atsparumą vaistams nuo tuberkuliozės galima įtarti, kai pagal standartinį 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.

Mono- ir poli- vaistams atsparios tuberkuliozės gydymas. Mono- atspari vaistams tuberkuliozė – TM atsparumas vienam pirmos eilės vaistui nuo tuberkuliozės, išskyrus rifampicinui. Poli- vaistams atspari tuberkuliozė – TM atsparumas daugiau negu vienam pirmos eilės vaistui nuo tuberkuliozės, išskyrus izoniazido ir rifampicino derinį.

Ligoniams, kuriems nustatytas rezistentiškumas 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 reiktų gydyti ligonius sergančius mono- ar poli-atsparia tuberkulioze nepakanka, todėl rekomendacijos remiasi tik ekspertų nuomone (žr. 10 lentelę). Šiems ligoniams yra didesnė nesėkmingo gydymo ar atkryčio bei DVA-TB atsiradimo rizika, todėl prieš skiriant gydymą rekomenduotina atlikti jautrumo pirmos ir antros eilės vaistams nuo TB tyrimus.

Prieš pradėdant gydymą, ir pagal poreikį antrą bei trečią gydymo mėnesį, rekomenduotina atlikti greitus 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.

10 lentelė. Mono- ir poli-atsparios (išskyrus DVA-TB) tuberkuliozės gydymo schemas.

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 naudoti 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 gydymas. Daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės gydymo režimas sudaromas pagal jautrumo vaistams tyrimo rezultatus bei vaistų nuo TB efektyvumo pirmumą (žr. 11 lentelę). Prisimintina, kad vaistų schemas gali kisti, atsižvelgiant į gydymo veiksmingumą, gretutines ligas (AIDS, inkstų, kepenų ligos ir kt.), vaistų toleravimą. Naujausi tyrimai bei metatalizės parodė, kad amoksicilinas su klavulano rūgštimi, klofaziminas ir makrolidų grupės antibiotikai nepakankami veiksmingi gydant DVA-TB, todėl galėtų būti rekomenduotini tik kaip „nevilčiai“ vaistai gydant ypač vaistams atsparią tuberkuliozę.

Ligoniams sergantiems DVA-TB intensyvosios gydymo fazės metu skiriami mažiausiai

4 tikėtinais efektyvūs antros eilės vaistai nuo TB (po vieną iš A ir B grupės ir bent du iš C grupės) bei pirazinamidais. D grupės vaistų (pagal pirmumą D2 grupės; toliau D3 grupės; ir toliau D1 grupės), tikslinga skirti, jei nesusidaro penkių efektyvių vaistų iš A, B, C grupių derinys.

Intensyvosios gydymo fazės rekomenduojama trukmė yra 8 mėnesiai. Ji gali kisti priklausomai nuo bakteriologinių tyrimų rezultato ir gydymo (klinikinių, krūtinės ląstos rentgeninio tyrimo) efektyvumo požymių. Gydymo tęsimo fazės metu skiriami bent 3 efektyvūs antros eilės vaistai nuo tuberkuliozės. Bendra DVA-TB gydymo trukmė yra 20 mėnesių. Jei anksčiau ligonis buvo gydytas dėl DVA-TB, gali prireikti ir ilgesnio gydymo. Bendra gydymo trukmė gali būti pakoreguota priklausomai nuo bakteriologinių tyrimų rezultato ir gydymo efektyvumo požymių.

11 lentelė. Vaistų grupės skiriamos gydyti daugeliui vaistų atsparią tuberkuliozę ir ypač vaistams atsparią tuberkuliozę.

A grupė. Fluorochinolonai	Levofloksacinas Moksifloksacinas	
B grupė. Antros eilės leidžiamieji vaistai	Amikacinas Kaproomicinas Kanamicinas	
C grupė Kiti antros eilės vaistai	Etionamidas arba protionamidas Cikloserinas arba terizidas Linezolidas Klofaziminas	
D grupė. Papildomi vaistai	D1	Pirazinamidais Etambutolis Didelės izoniazido dozės*
	D2	Bedakvilinas Delamanidas
	D3	PASR Imipenemas su cilastatinu arba mero- penemas** Amoksicilinas su klavulano rūgštimi** Tioacetazonas***

Paiškinimai. A ir C grupės vaistai pateikti mažėjančio prioriteto tvarka. *Didelėmis dozėmis (16–20 mg/kg/d.) izoniazidas rekomenduojamas skirti kai yra nustatytas TM atsparumas tik mažoms izoniazido koncentracijoms (neskirtinas kai yra TM atsparumas didelėms izoniazido koncentracijoms).**Karbapenemai ir amoksicilinas su klavulano rūgštimi vartotini kartu. ***– tioacetazonas skirtinas tik ŽIV neinfekuotiems asmenims.

RA-TB ir DVA-TB atveju, jei ligonis anksčiau nebuvo gydytas antros eilės vaistais nuo TB, ir yra paneigtas atsparumas fluorochinolonams ir antros eilės leidžiamiesiems vaistams (greitu genotipiniu tyrimu, MTBDRs), galima skirti trumpesnį (9–12 mėn.) DVA-TB gydymo kursą.

Trumpesnis gydymo kursas yra standartizuotas (4–6 Km–Mfx–Pto–Cfz–Z–Hd_{idėle dozė}–E/ 5 Mfx–Cfz–Z–E). Intensyvosios gydymo fazėje (4–6 mėn.) skiriami: moksifloksacinas, kanamicinas, protionamidas, klofaziminas, didelės dozės izoniazidas, pirazinamidas ir etambutolis. Gydymo tęsimo fazėje (5 mėn.) skiriami: moksifloksacinas, klofaziminas, etambutolis ir pirazinamidas.

Trumpesnis gydymo kursas neskirtinas lignoniams bent 1 mėn. gydytiems antros eilės vaistais nuo TB; lignoniams, kuriems patvirtintas atsparumas fluorochinolonams ir antros eilės leidžiamiesiems vaistams; nėščiosioms bei sergantiems ekstrapulmonine tuberkulioze.

Pirazinamidas, etambutolis, linezolidas, klofaziminas ir fluorochinolonai skiriami vieną kartą per dieną. Dėl nepageidaujamo poveikio etionamidas, protionamidas, cikloserinas ir PASR dažniausiai skiriami du kartus per dieną.

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

Pabaigus gydymą, ligois 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.

Daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės gydymas, kai jis buvo nutrauktas. Tais atvejais, kai dėl įvairių priežasčių tuberkuliozės gydymas buvo nutrauktas, rekomenduojamas tolesnis tuberkuliozės gydymo algoritmas pateiktas 12 lentelėje.

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

DVA-TB ligois chirurginis gydymas. Ligois, 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 yra tęsiamas iki 24 mėnesių. Chirurginis gydymas nerekomenduojamas lignoniams, kai TB procesas yra išplitęs abiejuose plaučiuose, blogi plaučių funkcijų rodikliai.

Pagalbinė terapija gydant DVA-TB. Būtina kokybiška mityba, nes antros eilės vaistai mažina apetitą. Nepageidaujamo neurologinio poveikio prevencijai, visiems DVA-TB lignoniams vartojantiems cikloserino, terizidono, didelės dozės izoniazido ar linezolido, skirtinas vitaminas B6 (piridoksinas).

Gliukokortikosteroidai. Gliukokortikosteroidai 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. Esant kvėpavimo nepakankamumui dėl paūmėjusios lėtinės obs-

trukcinės 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 visiško vaisto nutraukimo. **Ypač vaistams atsparios tuberkuliozės (YVA-TB) gydymas.** YVA-TB sudaro apie 20 proc. DAV–TB atvejų. Šių ligonių pasveikimo galimybė yra mažesnė negu sergantiems DVA-TB. Gydant YVA-TB rekomenduojama skirti mažiausiai 4 vaistus (kurie niekada prieš tai nebuvo skirti) intensyvios gydymo fazės metu ir 4 gydymo tęsimo fazėje. Rekomenduojama vartoti naujesnės kartos fluorochinolonų (moksifloksacino), taip pat pirazinamido. Injekcinius vaistus rekomenduojama vartoti 12 mėnesių ar ilgiau. Naudoti ketvirtos ir (ar) penktos grupės vaistus (žr. 12 lentelę), gali būti veiksmingas bedakvilinas arba delamanidas. Skirti dideles izoniazido dozes galima, kai nustatytas nedidelio lygio rezistentiškumas izoniazidui arba nesant *katG* geno.

12 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 pradant 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. JVT – jautrumo vaistams tyrimas.

Vaistai vartojami, gydant daugeliui vaistų atsparią tuberkuliozę. Rekomenduojamos vaistų dozės, gydant sergančiuosius DVA-TB, pateiktos 13 lentelėje.

13 lentelė. Vaistų dozės gydant sergančiuosius DVA-TB.

Vaistas	Dozė	Maksimali dozė, mg
Etambutolis (E)	15 mg/kg	1600 mg
Pirazinamidas (Z)	25 mg/kg	2000 mg
Rifabutinas (Rfb)	5 mg/kg	300 mg
Kanamocinas (Km)	15 mg/kg	1000 mg
Amikacinas (Am)	15 mg/kg	1000 mg
Kapreomicinas (Cm)	15 mg/kg	1000 mg
Levofloksacinas (Lfx)	750 mg	750 mg
Moksifloksacinas (Mfx)	400 mg	400 mg
Paraamino salicilo rūgštis (PASR)	8000 mg	12000 mg
Cikloserinas (Cs)	750 mg	1000 mg
Terizidonas (Trd)	750 mg	1000 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
Amoksicilinas su klavulano rūgštimi (Amx/Clv)	80 mg/kg	3000 mg
Imipenemas su cilastatinu (Ipm/Cln)	2000 mg	2000 mg
Meropenemas (Mpn)	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

Pastaba. Vaistų dozės nurodytos dienai. Nurodyta etionamido, protionamido, cikloserino, PASR dozė suvartojama per du kartus. Prieš skiriant konkretų vaistą, perskaityti vaisto gamintojo instrukciją. Mažesnė dozė skiriama sveriantiems iki 60 kg.

Nauji vaistai daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės gydymui. Bedakvilino ar delamanido rekomenduotina skirti kai gydant sergančiuosius DVA-TB gydymo režimui sudaryti nepakanka 4 efektyvių vaistų. Abiems vaistams jautrumo vaistams tyrimo metodų kol kas nėra. Šiuos vaistus reikia atsargiai skirti kartu su fluorochinolonais ar 5 grupės vaistais (ypač 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, rekomenduotina stebėti QT tarpą elektrokardiogramoje (EKG), pirmas 12 savaičių bent du kartus per mėnesį, o vėliau bent vieną kartą per mėnesį, dėl galimo širdies laidumo sutrikimo. Šių vaistų negalima skirti, kai yra širdies laidumo sutrikimas, kai EKG QT tarpas > 500 ms, yra hipokalemija, sunkus kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumas. Sergantie-

siems ekstrapulmonine TB šie vaistai nebuvo tirti, todėl neskirtini. Nėščiosioms, žindyvėms ar vaikams šių vaistų neskirtina dėl duomenų apie jų efektyvumą ir saugumą stokos. Taip pat nėra duomenų apie bedakvilino ir delamanido derinio efektyvumą sergantiems TB, todėl šis derinys kol kas nerekomenduojamas.

Bedakvilinas. Skiriamas po 400 mg per dieną pirmąsias 2 gydymo savaites, paskui po 200 mg 3 kartus per savaitę 24 savaites. Geriausiai bedakvilino vartoti valgio metu.

Delamanidas. Skiriamas po 100 mg du kartus per dieną 24 savaites, nepriklausomai nuo kūno svorio, po valgio.

EKSTRAPULMONINĖS TUBERKULIOZĖS GYDYMAS

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

Ekstrapulmoninės vaistams jautrios tuberkuliozės gydymas. Gydant ekstrapulmoninę TB skiriamas tos pačios gydymo schema kaip ir gydant sergančiuosius plaučių TB. Tačiau sergantiems centrinės nervų sistemos tuberkulioze, kaulų ir sąnarių tuberkulioze, rekomenduojama ilgesnė gydymo trukmė (2RHZE/7–12HRE), ilgiausia – sergantiems tuberkulioziniu meningitu, skiriant intensyviojoje gydymo fazėje vaistus 2 mėnesius, o gydymo tęsimo fazėje 7–12 mėnesių.

Sergantiems tuberkulioziniu meningitu gydymo schema etambutolį rekomenduojama pakeisti streptomycinu. Jei nėra DVA-TB, kartu su gydymu nuo TB, sergantiems tuberkulioziniu meningitu ar perikarditu, rekomenduotina skirti gliukokortikosteroidų. Ligonių, 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 penetruoja per hematoencefalinį barjerą. Izoniazidas, pirazinamidas, protionamidas, etionamidas, cikloserinas, linezolidas, imipenemas gerai penetruoja į likvorą, o kanamicinas, amikacinas ir streptomocinas gerai penetruoja į likvorą, jei yra galvos smegenų dangalų uždegimas. Kapreomicino penetracija yra mažiau iširta. PASR ir etambutolis blogai patenka į likvorą. Fluorochinolonai įvairiai patenka į likvorą, geriausiai – moksifloksacinas. Duomenų apie bedakvilino ar delamanido 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 reiktų kas mėnesį stebėti jų kepenų funkcijos rodiklius. Visoms nėščiosioms, vartojančioms izoniazido, rekomenduojama skirti piridoksino (vit. B6) 10–50 mg/d. Žindyvė, vartojanti izoniazido, ir kūdikis būtinai turi vartoti piridoksino (piridoksino dozė kūdikiui 5 mg/d.). Injekcinių vaistų (2-sios grupės vaistų), etionamido ar protionamido nėščiosioms skirti negalima, nes jie gali pažeisti vaisių. Nors pirazinamidą leidžiama skirti nėščiosioms, vis dėlto išsamių duomenų apie jo teratogeniškumą nepakanka. Jei įmanoma, rekomenduojama taip pat nevartoti fluorochinolonų (žr. 14 lentelę).

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

Vaistų nuo tuberkuliozės vartojimas, kai inkstų funkcija pažeista. Ligoniams, 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 15 lentelėje.

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) vaistų sąveika, kai nėra absoliučių kontraindikacijų, rifampicino turi būti skiriama.

ARV rekomenduojama skirti visiems ŽIV ir TB sergantiems ligoniams. Gydymo antiretrovirusiniais vaistais pradžia priklauso nuo ligoonio kraujo CD4 limfocitų skaičiaus. Jei CD4 limfocitų yra mažiau kaip 50 viename kraujo μ l, antiretrovirusinių vaistų skiriama per 2 sav. nuo TB gydymo pradžios. Kai CD4 limfocitų yra >50 viename μ l, antiretrovirusinių vaistų skiriama per 8–12 sav. nuo TB gydymo pradžios. Ligoniams, sergantiems TB meningitu (nepriklausomai nuo CD4 ląstelių skaičiaus), ARV vaistai skiriami praėjus 8 savaitėms nuo TB gydymo pradžios.

Skiriant ARV ir vaistus nuo TB reikia atkreipti dėmesį į šių vaistų tarpusavio sąveiką ir nepageidaujamus poveikius (žr. 16 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 maraviriko dozę.

14 lentelė. Vaistų nuo TB vartojimo rekomendacijos nėščiosioms ir žindyvėms.

Vaistų grupė	Vaistai	Nėščiosioms	Žindyvėms
1 grupė Geriamieji pirmos eilės vaistai	Izoniazidas	Galima skirti kartu su vit. B6	Galima skirti kartu su vit. B6
	Rifampicinas	Galima skirti	Galima skirti
	Etambutolis	Galima skirti	Galima skirti
	Pirazinamidas	Vengti skirti	Galima skirti
	Rifabutinas	Nepakanka duomenų	Nepakanka duomenų
2 grupė Injekciniai vaistai	Kanamocinas	Neskirti	Galima skirti
	Amikacinas	Neskirti	Galima skirti
	Kapreomicinas	Neskirti	Galima skirti
	Streptomicinas	Neskirti	Galima skirti
3 grupė Fluorochinolonai	Levofloksacinas	Vengti skirti	Vengti skirti
	Moksifloksacinas	Vengti skirti	Vengti skirti
4 grupė Geriamieji antros eilės bakteriostatiniai vaistai	PASR	Galima skirti	Galima skirti
	Cikloserinas	Vengti skirti	Galima skirti
	Terizidonas	Nepakanka duomenų	Nepakanka duomenų
	Etionamidas Protionamidas	Neskirti I-ame trimestre	Neskirti
5 grupė Nauji ir neaiškaus veiksmingumo vaistai	Klofaziminas	Nepakanka duomenų	Vengti skirti
	Linezolidas	Nepakanka duomenų	Nepakanka duomenų
	Amoksicilinas su klavulano rūgštimi	Galima skirti	Galima skirti

Paiškinimas. PASR – paraaminosalicilo rūgšties natrio druska.

15 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)
Streptomicinas	Po 12–15 mg/kg 2–3 kartus per savaitę (kasdien skirti negalima)
Kanamocinas	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)
Kapreomicinas	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 rūgštimi	Po 1000 mg 2–1 kartus per dieną

Paiškinimas. PASR – paraaminosalicilo rūgšties natrio druska. Vaistą suvartoti po hemodializės.

16 lentelė. Antiretrovirusinių vaistų dozavimas bei galimi nepageidaujami poveikiai.

Vaistas	Dozavimas	Nepageidaujami poveikiai
Nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai		
Abakaviras (ABC) 600 mg ir lamivudinas (3TC) 300 mg (<i>Kivexa, Iviverz</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 ir kepenų steatozė
Tenofoviro disoproksilio fumaratas (TDF) 300 mg ir emtricitabinas (FTC) 200 mg (<i>Truvada</i>)	1 tab. per dieną	Inkstų pažeidimas ir nepakankamumas; Kaulų mineralų tankio sumažėjimas; Nuovargis, galvos skausmas, viduriavimas, pykinimas, meteorizmas.
Nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai		
Efavirenzas (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, rabdomiolizė.
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.

Paiškinimas. *didžiausia rizika asmenims, kuriems nustatyta HLA-B*5701; **pasireiškia 50 proc. ligonių, paprastai simptomai išnyksta savaime per 2–4 savaites.

Trečdaliui ligonių, pradedus skirti ARV (dažniausiai per pirmuosius 3 mėn.), ypač sunkios imunosupresijos atveju, gali pasireikšti imuninio atsikūrimo uždegimo sindromas (angl. *IRIS – immune reconstitution inflammatory syndrome*). Po pradinio pagerėjimo, ligonio būklė pablogėja. IRIS pasireiškia karščiavimu, periferinių ir tarpuplaučio limfmazgių padidėjimu, nervų sistemos pažeidimu, radiologinių plaučių pokyčių pablogėjimu. IRIS diagnozuojama 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 paskirtojo tuberkuliozės gydymo režimo, pasveikimo nuo tuberkuliozės prognozė gera, išskyrus ligonius sergančius DVA-TB, taip pat sergančius vėlyva ŽIV ligos stadija.

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, hipotiroidizmas, sąnarių uždegimas, sausgyslių uždegimas, mielosupresija, anemija, trombocitopenija, psichozė, traukuliai, QT tarpo pailgėjimas.

Labai svarbu perspėti ligonį apie galimą nepageidaujamą vaistų poveikį, nurodyti jų požymius, paskatinti visuomet apie juos pranešti medicinos personalui. Tinkamai informavus pacientą sumažėja sunkių reakcijų tikimybė, sumažėja savavališko vaistų nutraukimo rizika. Taip pat svarbu paskatinti alkoholį vartojantį ligonį jo nebevartoti, nerūkyti, nes šie įpročiai didina nepageidaujamų reakcijų tikimybę bei jų sunkumą. Patarti visavertiškai maitintis. Pirmąsias gydymo savaites dažniausiai pasireiškia nepageidaujamų virškinimo trakto reiškinių. 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 alanininės aminotransferazės (ALT) ar asparagininės aminotransferazės (AST) aktyvumas padidėja 3 kartus daugiau viršutinės normos ribos ir yra klinikinių hepatito simptomų arba AST aktyvumas padidėja 5 kartus daugiau viršutinės normos ribos.

Ligonius būtina informuoti, kad jie atidžiai stebėtų, ar neatsirado hepatito požymių (dispepsija, pilvo skausmas, gelta, tamsus šlapimas, apetito sumažėjimas ir kt.). Vartojant kartu izoniazido ir rifampicino, hepatitas pasitaiko maždaug 3 proc. atvejų. Diagnozavus hepatitą, iš karto būtina nutraukti izoniazido, rifampicino, pirazinamido ir kitų hepatotoksiškai veikiančių vaistų skyrimą. Kuo skubiau reikia išsiaiškinti, ar nėra kitų galimų hepatito priežasčių (piktnaudžiavimo alkoholiu, virusinio hepatito ir kt.). Tuo metu ligoniui skiriama ma-

žiausiai kepenis veikiančių vaistų (ar jų derinių) – etambutolio, streptomicino, amikacino, kapreomicino ar fluorochinolono ar kt. Būklei pagerėjus ir AST aktyvumui esant mažesniai kaip dviguba viršutinė normos riba, galima vėl skirti pirmosios eilės vaistų. Jei kepenų funkcija vėl blogėja, daugiau nebeskirti pirazinamido, tačiau tęsti gydymą izoniazidu, rifampicinu ir etambutoliu. Sergant kepenų ciroze, būtų galima skirti rifampicino ir etambutolio su fluorochinolonu arba cikloserinu 12–18 mėn.

17 lentelė. Vaistų nuo TB nepageidaujami poveikiai.

Nepageidaujamas poveikis	Vaistas	Gydymo taktika
Sunkūs nepageidaujami poveikiai		
Bėrimas su niežuliu ar be jo	Etambutolis, streptomycinas, izoniazidas, rifampicinas, pirazinamidas, fluorochinolonai	Vaistų skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį.
Klausos sutrikimas, vestibulinio aparato sutrikimai (svaigimas ir nistagmas)	Streptomycinas, amikacinas, kanamicinas, kapreomicinas	Vaisto skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį. Atlikus otoskopiją paneigti sieros kamščių buvimą. Sutrikimus sukėlusio vaisto daugiau skirti nerekomenduojama.
Traukuliai	Fluorochinolonai, 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.
Regos sutrikimas	Etambutolis	Paneigus kitas priežastis, vaistų 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	Streptomycinas, amikacinas, kanamicinas, kapreomicinas	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	Vaistus vartoti su nedideliu maisto arba 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	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	Skirti piridoksino 50–75 mg kas dieną.
Mieguistumas, nuovargis	Izoniazidas, linezolidas, rifampicinas, 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.

Paaiškinimas. Piridoksino (vit. B6) rekomenduojama profilaktiškai vartoti didelės periferinių neuropatijų rizikos ligoniams (nėščiosios, žindyvėms, 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, dozė 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.

Dauguma vaistų nuo tuberkuliozės yra hepatotoksiški, todėl prieš pradėdant gydyti rekomenduojama atlikti kepenų fermentų, bilirubino ir protrombino tyrimą. Gydant reguliariai (kartą per 1–2 mėn. DVA-TB atveju) tirti asparagininės aminotransferazės (AST) aktyvumą,

o jei pasireišk kepenų pažeidimo simptomų, – ir kitus kepenų funkcijos rodiklius. Dažniausi vaistų nuo tuberkuliozės nepgeidaujami poveikiai pateikti 17 lentelėje. Svarbu prisiminti, kad tam tikri vaistai nuo tuberkuliozės kontraindikuotini (išskyrus tuos atvejus, kai galima nauda viršija potencialią riziką) sergant kai kuriomis ligomis ar vartojant specifinius vaistus. Etambutolis ir etionamidas – esant regos nervo pažeidimui; pirazinamidas – sergant kepenų liga, podagra, ūmine porfirija; aminoglikozidai ir kapreomicinas – vartojant furozemidą; fluorochinolonai – sergant ar sirgus sausgyslių liga; etionamidas – sergant sunkia kepenų liga; cikloserinas – epilepsija, psichikos liga, sunkia inkstų liga.

TUBERKULIOZĖS PROFILAKTIKA

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

Naujagimiai vakcinuojami gimdymo namuose pirmomis gimimo dienomis, dažniausiai 2–3 gyvenimo parą, bet ne anksčiau, kaip po 12 val. po gimimo. Revakcinacija neatliekama. Jei naujagimis nebuvo paskiepytas akušerijos skyriuje, BCG vakcinaciją atlikti reikia 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 testas yra neigiamas. Komplikacijos (opa, abscesas, limfadenitas, osteomielitas, keloidiniai randai) po BCG vakcinacijos yra retos. Kontraindikacija vakcinacijai – sunki imunodeficitinė būklė.

LATENTINĖ TUBERKULIOZĖ

Latentinė tuberkuliozė apibūdinimas ir vertinimas. Latentine vadinama tokia tuberkuliozė, kai yra teigiamas tuberkulino ar serologinis mėginys dėl tuberkuliozės, tačiau nėra klinikinių ir radiologinių ligos simptomų, TM bakteriologiškai neaptinkama. Nors visuotinai priimtas, terminas *latentinė tuberkuliozė* nėra tikslus, nes teigiamas tuberkulino ar serologinis mėginys nerodo, kad žmogaus organizme būtinai yra TM. Teigiamam tuberkulino ar gama interferono mėginiui nebūtinai gyvos TM žmogaus organizme, nes jame imuninės atminties ląstelės gyvena labai ilgai. Tyrimai rodo, kad daugelio asmenų, kuriems yra latentinė tuberkuliozė, organizme TM jau nebėra ir jiems neįvyks tuberkuliozės reaktyvacijos (jei nebus kitų rizikos veiksnių).

Kita vertus, manoma, kad dalies užsikrėtusių žmonių organizme semidormantinėje (miegančioje) būsenoje esančios TM išlieka daugelį metų. Tačiau kol kas vienintelis patikimas metodas įrodyti, kad žmogaus organizme yra TM – jų aptikimas įvairiuose ėminiuose (žr. skirsnelį „Tuberkuliozės diagnostika“).

Teigiamas tuberkulino ar serologinis mėginys dėl tuberkuliozės neatsako į klausimą, ar tiriamojo organizme yra tuberkuliozės mikobakterijų (aktyvių ar esančių semidormantinėje būsenoje), 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 reikšmė. Tyrimai rodo, kad aktyvia tuberkulioze suserga tik nedaugelis su atvira tuberkulioze sergančiu 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 tuberkuliozė (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 santykis gyventojų populiacijose yra 1:9 – 100, t.y. vienam asmeniui, sergančiam atvira plaučių tuberkulioze, tenka nuo 9 iki 100 asmenų, kuriems yra latentinė tuberkuliozė. Manoma, kad apie trečdajį viso pasaulio gyventojų yra užsikrėtę TM, t.y. latentinė tuberkuliozė yra maždaug trečdaliui pasaulio gyventojų. Tyrimai rodo, kad latentinė tuberkuliozė yra daugeliui (o kai kurių tyrimų duomenimis – daugumai) sveikatos priežiūros darbuotojų. Nei teigiamas tuberkulino mėginys, nei teigiamas serologinis tyrimas dėl tuberkuliozės nėra jos reaktyvacijos predikciniai rodikliai.

Latentinės tuberkuliozės gydymas. Įvairių šalių latentinės tuberkuliozės gydymo rekomendacijos skiriasi. Daugelyje išsivysčiusių šalių, kuriose sergamumas tuberkulioze labai mažas, daugumą asmenų, kuriems diagnozuota latentinė tuberkuliozė, rekomenduojama gydyti. Tačiau žinotina, kad tose šalyse dauguma gyventojų nėra paskiepyti nuo tuberkuliozės, todėl jų imuninė sistema nėra pasirengusi kovai su TM. Gydant latentinę tuberkuliozę 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 gydymas neapsaugo nuo pakartotinio užsikrėtimo.

Mažo sergamumo tuberkuliozėje 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 didelės apimties.

Tokiems asmenims skiriama profilaktinė chemoterapija izoniazidu 6–9 mėnesius arba rifampicinu ir izoniazidu 3 mėn. 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 gydymo efekto duomenys nevienareikšmiški. Dauguma tyrimų rodo, kad epidemiologiniu požiūriu tokio gydymo efektyvumas nedidelis. Latentinės tuberkuliozės 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 esantiems artimame kontakte su atvira tuberkulioze sergančiu ligoniu) išvengti 1 aktyvios tuberkuliozės atvejo, reikia gydyti nuo 30 iki 93 žmonių, o rizikos grupės (imunosupresuotiems, ŽIV infekuotiems, sergantiems lėtinėmis ligomis) asmenims – nuo 14 iki 80 asmenų. Latentinės tuberkuliozės gydymas santykinai efektyviausias ŽIV infekuotiems asmenims.

Lietuvoje epidemiologinių latentinės tuberkuliozės tyrimų neatlikta. Tačiau remiantis atviros plaučių tuberkuliozės paplitimu, galima spėti, kad latentinės tuberkuliozės paplitimas Lietuvoje suaugusiems gali būti nuo 400 iki 4000 atvejų 100 000 gyventojų. Esant tokiam paplitimui, nuo latentinės tuberkuliozės tikslinga gydyti tik didelės šios ligos reaktyvacijos 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 priemonių visuma, stabdanti TM plitimą bei apsauganti medicinos darbuotojus, ligonius bei visuomenę nuo užsikrėtimo TB. TB transmisija galima didžiausios TM koncentracijos vietose, o tai dažniausia būna asmens sveikatos priežiūros įstaigose, ypač teikiančiose paslaugas tuberkuliozėje įtariamiesiems ir sergantiems pacientams. Todėl tuberkuliozės infekcijos kontrolės priemonės didžiąja dalimi apima

šias įstaigas.

TB infekcijos kontrolės programos priemonių įgyvendinimas asmens sveikatos priežiūros įstaigose vykdomas pagal keturių lygių infekcijos kontrolės priemonių hierarchiją, kurią sudaro: valdymo priemonės, administracinės kontrolės priemonės, aplinkos kontrolės priemonės, 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 greitą diagnostinių tyrimų atlikimą. 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 pasiskirstomi į atskiras palatas priklausomai nuo TM išskyrimo į aplinką rizikos, įvertinus TM jautrumą vaistams.

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

Aplinkos kontrolės priemonės. Aplinkos kontrolės priemonės yra susijusios su pastatų projektavimu, konstrukcija, renovacija. Aplinkos ir asmeninės kvėpavimo takų apsaugos priemonės bus neefektyvios, jei nebus užtikrintos ir patikimos valdymo ir administracinės kontrolės priemonės. Yra 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 skersvėjį, 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*) filtrus. HEPA filtrai yra naudojami ventiliacinėse sistemose oro išvalymui nuo infekuotų oro dalelių. Mechaninė ventiliacija su neigiamo 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 kabinete ir kt.) papildomai rekomenduojama įrengti specialias ultravioletinio spinduliavimo lempas, kurios gali būti nuolat įjungtos. Ultravioletines 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. Asmenines kvėpavimo takų apsaugos priemonės 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: kosėjant ar čiaudint turi prisidengti burną ir nosį medžiagine ar popierine servetėlė, kurią po to išmeta 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 trečdalis 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 pastoviai išskiria TM.

Įvairių tyrimų duomenimis tik apie 60 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, bronhektazėmis, bronchų deformacija, stenoze, pneumotoraksu, pneumofibroze, plaučių sukalkėjimais, pleuros apnašomis, lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu, lėtine plautine širdimi ir kt. Per 10 m. nuo ligos pradžios miršta apie 80 proc. asmenų, sergančių YVA-TB.

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. Awaidey S, Castro K, Chakaya JM et al. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IG-RAs) 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. Millennium 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 (Epub ahead of print).
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. Cavalcante S, Chakaya JM, Egwaga SM et al. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. World Health Organization, 2010.
 26. 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.
 27. Ciceri K. WHO policy on collaborative TB/HIV activities guidelines for national programmes and other stakeholders. World Health Organization, 2012.
 28. Crofton J, Horne N, Miller F et al. Clinical Tuberculosis. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). 1992.
 29. D'Ambrosio L, Dara M, Tadolini M, et al. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur Respir J* 2014; 43: 1410–1420.
 30. Daguman AT. Comparative screening for latent tuberculosis infection among filipino health-care workers using Quantiferon®TB GOLD in-tube and tuberculin skin test. *BMJ Open* 2015; 5.
 31. Danila E, Zablockis R, Gruslys V ir kt. Klinikinė pulmonologija (ketvirtasis leidimas). *Vaistų žinios*, Vilnius, 2015, p 989.
 32. Dara M, Acosta CD, Rusovich V et al. Bacille Calmette–Guerin vaccination: the current situation in Europe. *Eur Respir J* 2014; 43: 24–35.
 33. Dean A, Zignol M. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - 5th ed. World Health Organization, 2015.
 34. Dėl Lietuvos higienos normos HN 47-1:2012 „Sveikatos priežiūros įstaigos. Infekcijų kontrolės reikalavimai“ patvirtinimo. Vilnius. 2012 m.
 35. 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.
 36. Dobler CC, Martin A, Marks GB. Benefit of treatment of latent tuberculosis infection in individual patients. *Eur Respir J* 2015; 46: 1397–1406.
 37. Dowdy DW, Azman AS, Kendall EA et al. Transforming the fight against tuberculosis: targeting catalysts of transmission. *Clin Inf Dis* 2014; 59: 1123–1129.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Falzon D, Harausz E, Jaramillo E, et al. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update. World Health Organization, 2016.
 41. Falzon D, Jaramillo E, Blanc L. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. World Health Organization, 2011.
 42. 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.
 43. Floyd K, Lienhardt C. The Global Plan To STOP TB 2011–2015. World health Organization, 2010.
 44. 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.
 45. 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 (Epub ahead of print).
46. Gilpin C, Korobitsyn A. Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework. World Health Organization, 2015.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 59. 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 (Epub ahead of print).
 60. Liberek A, Korzon M, Bernatowska E et al. Vaccination-related Mycobacterium bovis BCG infection. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 860–862.
 61. Lienhardt C, Jaramillo E, Falzon D et al. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. World Health Organization, 2014.
 62. Lienhardt C, Weyer K, Falzon D et al. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. World Health Organization, 2013.
 63. Lietuvos gyventojų sveikata ir sveikatos priežiūros įstaigų veikla 2009 m., Vilnius, 2010.
 64. Lietuvos TB registro duomenys, 2014.
 65. Lin PL, Flynn JAL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol* 2010; 185: 15–22.
 66. 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.
 67. Lönnroth K, Migliori GB, Raviglione MV. Framework for tuberculosis elimination in low-incidence countries. World Health Organization, 2014.
 68. Lönnroth K, Raviglione M. The WHO's new End TB Strategy in the post-2015 era of the Sustaina-

- ble Development Goals. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2016; 110: 148–150.
69. 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.
 70. Malakauskas K, Zablockis R, Venalis A, ir kt. Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant naviko nekrozės faktorius alfa blokatorius
 71. (Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas). *Medicina (Kaunas)* 2011; 47: 187–191.
 72. Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Arch Dis Child* 2007; 92: 446–452.
 73. Menzies D, Ellis E, Long R et al. Canadian tuberculosis standards, 7th edition, 2014. www.phac-aspc.gc.ca
 74. 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.
 75. 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.
 76. Miškinis K. Tuberkuliozės programos veiksmingumas ir jai skiriamos lėšos. *Sveikatos mokslai* 2011; 1: 3843–3846.
 77. 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.
 78. 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.
 79. 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.
 80. 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.
 81. Raviglione M, Getahun H, Matteelli A et al. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. World Health Organization, 2015.
 82. Rich M, Jaramillo E. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2014.
 83. 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.
 84. Rieder HL. Epidemiologic basis of Tuberculosis Control. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) First edition. 1999.
 85. Sester M, Crevel R, Leth F et al. Numbers needed to treat to prevent tuberculosis. *Eur Respir J* 2015; 46: 1836–1838.
 86. 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.
 87. 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.
 88. Siddiqi S, Rusch–Gerdes SH. MGIT procedure manual. FIND Diagnostics, 2006.
 89. 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.
 90. Švirškčiamuosius narkotikus vartojančių asmenų tuberkuliozės prevencijos rekomendacijos,

- skirtos bendruomeninėms organizacijoms. TUBIDU. 2011–2014.
91. Tuberculosis. NICE guideline, 2016. nice.org.uk/guidance/ng33.
 92. 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.
 93. Varaine F, Rich ML. Tuberculosis. Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. 2014 edition. Medecins Sans Frontieres.
 94. 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.
 95. 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.
 96. 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.
 97. 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 (Epub ahead of print).

Lietuvos pulmonologų draugija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

Vilniaus universitetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

(Lietuvos pulmonologų sutarimas)

Išleido: „Eventas“

Spausdino: „Morkūnas ir Ko“

ISBN 978-609-95750-5-6

Tiražas: 500 egz.

2018



9 786099 575056

