

LATENTINĖS TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKA

Karolina Laužikaitė

Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. Per visą gyvenimą aktyvia tuberkuloze suserga iki 5 proc. asmenų, kuriems yra latentinė tuberkulozė (jei nėra kitų rizikos veiksnių). Įvairiose šalyse atlikti tyrimai rodo, kad vienam asmeniui, sergančiam atvira plaučių tuberkuloze, tenka nuo 9 iki 100 asmenų, kuriems yra latentinė tuberkulozė. Manoma, kad trečdalis pasaulio gyventojų užsikrėtę *Mycobacterium tuberculosis* (TM). Tyrimai rodo, kad latentinė tuberkulozė yra daugeliui sveikatos priežiūros specialistų [1].

Latentinės tuberkulozės apibūdinimas ir vertinimas. Latentinė tuberkulozė būna tuomet, kai yra teigiamas tuberkulino arba serologinis mėginys dėl tuberkulozės, tačiau nėra klinikinių ir radiologinių ligos simptomų, TM bakteriologiškai neaptinkama. Teigiamas tuberkulino arba serologinis mėginys nerodo, kad žmogaus organizme būtinai yra TM, nes jiems yra nebūtinos gyvos TM. Imuninės atminties ląstelės žmogaus organizme gyvena labai ilgai. Tyrimai rodo, kad daugeliui asmenų, kuriems yra latentinė tuberkulozė, organizme TM nėra. Teigiamas tuberkulino arba serologinis mėginys neatsako į klausimą, ar tiriamojo organizme yra TM, ar tai tiesiog imuninis atsakas po buvusio kontakto su TM (taip pat po buvusios *M.bovis BCG* (*bacillus Calmette-Guerin*) vakcinos) [1]. PSO latentinę tuberkulozę įvardija kaip persistuojantį imuninį atsaką į organizmo stimuliaciją TM antigenų, kai nėra aktyvios tuberkulozės požymių [2]. Taip pat nereikėtų pamiršti, kad, esant imunosupresiniais būklei, gama interferono serologinis mėginys gali būti klaidingai neigiamas. Šiuo metu yra du komerciniai gama interferono serologiniai mėginiai: *QuantiFERON-TB Gold In-Tube* (*Cellestis*) bei *T-SPOT.TB* (*OxfordImmunoTec*). Atliekant šiuos tyrimus, matuojamas periferinio kraujo T lim-

focitų ir mononuklearų atsakas į *M. tuberculosis* antigenus (matuojamas išskiriamo gama interferono kiekis). Atliekant gamą interferono serologinį mėginį, naudojami labiau *M. tuberculosis* specifiški baltymai (nustatoma mažiau kryžminių reakcijų su aplinkos mikobakterijomis ir po paskiepijimo). Kitas tyrimas – tuberkulino mėginio testas (TMT), atliekamas naudojant Mantu mėginio metodą, kuomet po 48–72 val. matuojamas poodinio sukietėjimo dydis. Šis tyrimas nebrangus, tačiau nėra labai specifiškas (galimos kryžminės reakcijos po paskiepijimo *M.bovis BCG* skiepais, kontakto su aplinkos ne tuberkulozės mikobakterijomis). Atliekant tuberkulino mėginio testą, susiduriama ir su logistiniais nepatogumais, nes tyrimo vertinimui pacientas turi atvykti po 2–3 dienų. Epidemiologinių latentinės tuberkulozės tyrimų Lietuvoje neatlikta. Tenka remtis atviros plaučių tuberkulozės paplitimu. Galima numanyti, kad latentinės tuberkulozės paplitimas suaugusiems gali svyruoti nuo 400 iki 4000 atvejų 100 000 gyventojų. Lietuvoje, esant tokiam latentinės tuberkulozės paplitimui, tikslinga gydyti tik didelės šios ligos rizikos grupes, t.y. žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) infekuotus, prieš numatomą gydymą tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF) inhibitoriais, mažus vaikus, kurių šeimos nariams diagnozuota atvira plaučių tuberkulozė.

Latentinės tuberkulozės diagnostikos vertinimas. Įvairių šalių latentinės tuberkulozės diagnostikos rekomendacijos skiriasi. Abu testai (TMT ir gama interferono serologinis testas) gali būti tiek klaidingai teigiami, tiek klaidingai neigiami priklausomai nuo skiepijimo, imunosupresinės būklės, be to kai kurių testų kaina nemaža. Tad kai kurie gidai rekomenduoja tik TMT arba gama in-

terferono testą [3]. Tačiau kiti rekomenduoja TMT ir gama interferono testo kombinaciją [4]. Šiame straipsnyje bus narinėjama kitų šalių patirtis diagnozuojant latentinę tuberkuliozę. Pietų Korėjos mokslininkai 2018 m. vasarą publikavo straipsnį, kuriame pateikia studiją, lyginančią latentinės tuberkuliozės diagnostiką vien gama interferonu mėginiu arba kartu su TMT prieš skiriant gydymą TNF inhibitoriais pacientams, sergantiems uždegiminiais artritais. Tai viena pirmųjų studijų, kurioje lyginami įvairūs latentinės tuberkuliozės atrankos metodai. TMT teigiamas, kai odos sukietėjimas buvo > 10 mm ir *QuantIFERON-TB Gold In-Tube* testas teigiamas, kai interferono- γ reikšmė $> 0,35$ IU/mL. Abu testai buvo atliekami tą pačią dieną. Studija vyko nuo 2011 m. sausio iki 2017 m. birželio, dalyvavo 476 pacientai, kuriems diagnozuotas reumatoidinis artritas arba ankilozinis spondilitas. Nuo 2011 m. sausio iki 2014 m. spalio buvo naudojamas TMT kartu su gama interferono serologiniu mėginiu: *QuantIFERON-TB Gold In-Tube* (GISM); nuo 2014 m. lapkričio iki 2015 m. vasario vien GISM ir nuo 2015 m. kovo TMT su GISM arba vien GISM, priklausomai nuo gydytojo pasirinkimo. Buvo palyginti TMT kartu su GISM testų rezultatais diagnozuojant latentinę tuberkuliozę. Abu testai buvo atlikti 338 pacientams (71,0 proc.), o GISM buvo atlikta 138 (29,0 proc.) pacientams. Iš 338 pacientų 159 (47,0 proc.) diagnostiniai testai buvo teigiami (teigiamas TMT arba (ir) GISM), iš jų 148 pacientams (43,8 proc.) buvo skirtas latentinės tuberkuliozės gydymas. Kitoje grupėje atliekant tik GISM, testas buvo teigiamas 45 pacientams iš 138 (32,6 proc.) ir 42 pacientams skirtas gydymas (30,4 proc.). Iš 338 pacientų, kuriems buvo atlikti abu diagnostiniai testai, du iš jų susirgo aktyvia tuberkulioze po vienerių metų, pradėjus gydymą TNF inhibitoriais. Kitoje grupėje, kurioje buvo atliktas tik GISM testas, nė vienas pacientas nesusirgo aktyvia tuberkulioze. Straipsnio autoriai teigia, kad *QuantIFERON-TB Gold In-Tube* testas be TMT galėtų būti naudojamas latentinės tuberkuliozės atrankai pacientams, sergantiems uždegiminiais artritais, prieš numato-

mą gydymą TNF inhibitoriais Pietų Korėjoje. Šioje šalyje tuberkuliozės paplitimas vidutinis ir *M.bovis BCG* skiepais privaloma skiepyti visus gimusius naujagimius [5].

Kelios medikų draugijos iš devynių Azijos šalių (*Asian Organizations for Crohn's* ir *Asian Pacific Association of Gastroenterology*) susivienijo ir 2017 m. paskelbė sutarimą dėl latentinės tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo pacientams, sergantiems uždegiminėmis kaulų ligomis prieš numatomą gydymą TNF inhibitoriais. Sutarime plačiai aptariami įvairūs aspektai, susiję su latentine tuberkulioze. Visiems rekomenduojama atlikti patikrą dėl latentinės arba aktyvios tuberkuliozės prieš skiriant gydymą TNF inhibitoriais. Latentinė tuberkuliozė diagnozuojama remiantis tuberkuliozės gydymo anamnezės duomenimis, kontaktais su sergančiais tuberkulioze, krūtinės ląstos rentgenograma, TMT ir (ar) GISM testų rezultatais. Būtina apsvarstyti latentinės tuberkuliozės diagnozę, jei yra epidemiologinių rizikos veiksnių, teigiamas TMT ir (ar) GISM testai ir radiologiniuose tyrimuose nėra aktyvios tuberkuliozės požymių. Japonų rekomendacijos didelės rizikos asmenims siūlo vietoj krūtinės ląstos rentgenogramos atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją. Taip pat teigiama, kad GISM testas specifiskesnis ir jautresnis už TMT, ypač imunosupresuotiems pacientams; neturi kryžminių reakcijų su *M.bovis BCG* skiepais, tad tinkamas tiems žmonėms, kurie buvo paskiepyti. Sutarimas rekomenduoja geriau atlikti GISM nei TMT *M.bovis BCG* skiepais paskiepytiems pacientams, nes TMT gali būti klaidingai teigiamas dėl kryžminių reakcijų su *M.bovis BCG* skiepais. Pacientai, kurie buvo gydyti dėl latentinės tuberkuliozės, vis tiek gali susirgti aktyvia tuberkulioze. Latentinės tuberkuliozės gydymas neapsaugo nuo aktyvios tuberkuliozės. Taip pat po latentinės tuberkuliozės gydymo GISM arba TMT testai gali išlikti teigiami. Pacientus, kuriems skiriama biologinė terapija, privaloma reguliariai tikrinti dėl tuberkuliozės aktyvacijos. Pacientų stebėsenai turi reikšmę pasireiškusiais aktyvios tuberkuliozės simptomais: karščiavimas,

svorio kritimas, kvėpavimo sistemos simptomai, padidėję limfmazgiai, bendras silpnumas. Dažniausiai tuberkuliozė aktyvuosis po 3–6 mėn. nuo biologinės terapijos pradžios. Jei pacientas biologinės terapijos metu turėjo artimą kontaktą su sergančių tuberkulioze, TMT ir (ar) GIMT reikia pakartoti praėjus 8–10 savaitėms po įvykusio kontakto (2–10 savaičių trunka lango periodas).

Apibendrinimas. Iki šiandien visame pasaulyje nėra visame vienodų rekomendacijų dėl latentinės tuberkuliozės diagnostikos. Latentinės tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos priklauso nuo tuberkuliozės paplitimo šalyje. Jei laiku buvo diagnozuota ir išgydyta aktyvi tuberkuliozė, tai ir latentine tuberkulioze sergančių pacientų mažės.

Literatūra

1. Zablockis R, Danila E, Miliauskas S et al. Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos (Lietuvos pulmonologų sutarimas) 2018m. leidimas.
2. WHO. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO/CDS/TB/2018.4.
3. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 625–639.
4. Hewitt RJ, Francis M, Singanayagam A, Kon OM. Screening tests for tuberculosis before starting biological therapy. *Bmj*. 2015; 350: 1045–1060.
5. Jeong DH, Kang J, Jung YJ, Yoo B, et al. Comparison of latent tuberculosis infection screening strategies before tumor necrosis factor inhibitor treatment in inflammatory arthritis: IGRA-alone versus combination of TST and IGRA. *PLoS ONE* 2018; 13(7): e0198756.