

TUBERKULIOZĖS REAKTYVACIJOS RIZIKA IR PREVENCIJA BEI GYDymo REKOMENDACIJA PACIENTAMS, SERGANTIEMS SISTEMINE JUNGIAMOJO AUDINIO LIGA IR GYDOMIEMS BIOLOGINE TERAPIJA

Vaiva Kumpauskaitė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. Biologinės terapijos vaistų reumatiniams ligoms (reumatoidiniam, psoriaziniam artritui, ankiloziniam spondilitui) gydyti rinkoje yra jau keli dešimtmečiai. Pirmieji iš jų buvo naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) blokatoriai (infliksimabas, etanerceptas). Žinoma, kad pacientai, vartojantys TNF- α blokatorius, turi didesnę tuberkuliozės riziką. Nustatyta, kad vartojantiems infliksimabą tuberkuliozės rizika padidėja aštuonis kartus, lyginant su pacientais, kuriems skiriamas įprastinis gydymas TNF- α turi didelę įtaką imuniniam gynybiniam poveikiui prieš tuberkuliozę: aktyvina makrofagus, skatina kitų imuniniame atsake dalyvaujančių ląstelių migraciją į uždegimo židinį ir granuliomų susidarymą, skatina neutrofilų apoptozę, taip ribojamas infekcijos plitimas, todėl, vartojant šiuos vaistus reaktyvuojasi esama latentinė *M. tuberculosis* infekcija. Tačiau pastaraisiais metais sukurta naujų biologinės terapijos vaistų, kurių taikiniai yra kitos imuninės sistemos dalys, pvz., IL-6 receptorių blokatorius tocilizumabas, CD20 monokloninis antikūnas rituksimabas, T limfocitų kostimuliacijos inhibitorius abataceptas, IL-12 ir IL-23 receptorių blokatorius ustekinumabas, IL-17A veikiantis secukinumabas. Teoriškai, šie vaistai veikia tas imuninės sistemos grandis, kurios nėra tokios svarbios vykstant imuninėms reakcijoms, nukreiptoms prieš tuberkuliozės mikobakterijas, todėl, vartojant juos, tuberkuliozės reaktyvacijos rizika mažesnė. Lietuvoje priimtas pulmonologų ir reumatologų

sutarimas dėl tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijų skiriant TNF- α blokatorius. Tačiau nėra rekomendacijų pacientams, gydomiems kitais biologinės terapijos preparatais.

Lietuvos tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant TNF- α blokatorius (1 pav.). Visi pacientai, prieš pradėdant gydymą TNF- α blokatoriais, turi būti tiriami dėl galimos latentinės arba aktyvios tuberkuliozės. Turi būti įvertinti paciento skundai, anamnezės duomenys, atlikta dviejų krūčių krūtinės ląstos rentgenograma, radus tuberkuliozei būdingų pokyčių, atliekama ir krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija. Nesant radiologinių pokyčių, turi būti atliekamas Mantoux arba γ -interferono išskyrimo mėginys (*QuantiFERON[®]-TB GOLD in Tube*, *T-SPOT[®]. TB*). Mantoux mėginys atliekamas tik tada, kai nėra galimybės atlikti γ -interferono išskyrimo mėginio. Kiekvienas pacientas, kuriam įtariama *M. tuberculosis* infekcija, turi būti tiriamas dėl aktyvios tuberkuliozės: atliekami kvėpavimo takų biologiniai bandiniai (skrepliai, aspiratas iš bronchų, bronchoalveolinio lavažo skystis, pleuros ertmės skystis, bronchų, pleuros arba plaučių audinio biopsatas). Įtariant ekstrapulmoninę tuberkuliozę, atliekami atitinkamo organo arba sistemos diagnostiniai tyrimai. Diagnozavus tuberkuliozę, pacientas gydomas pagal Lietuvoje galiojančią gydymo protokolą. Nustačius aktyvią tuberkuliozę, gydymas TNF- α blokatoriais kontraindikuo-

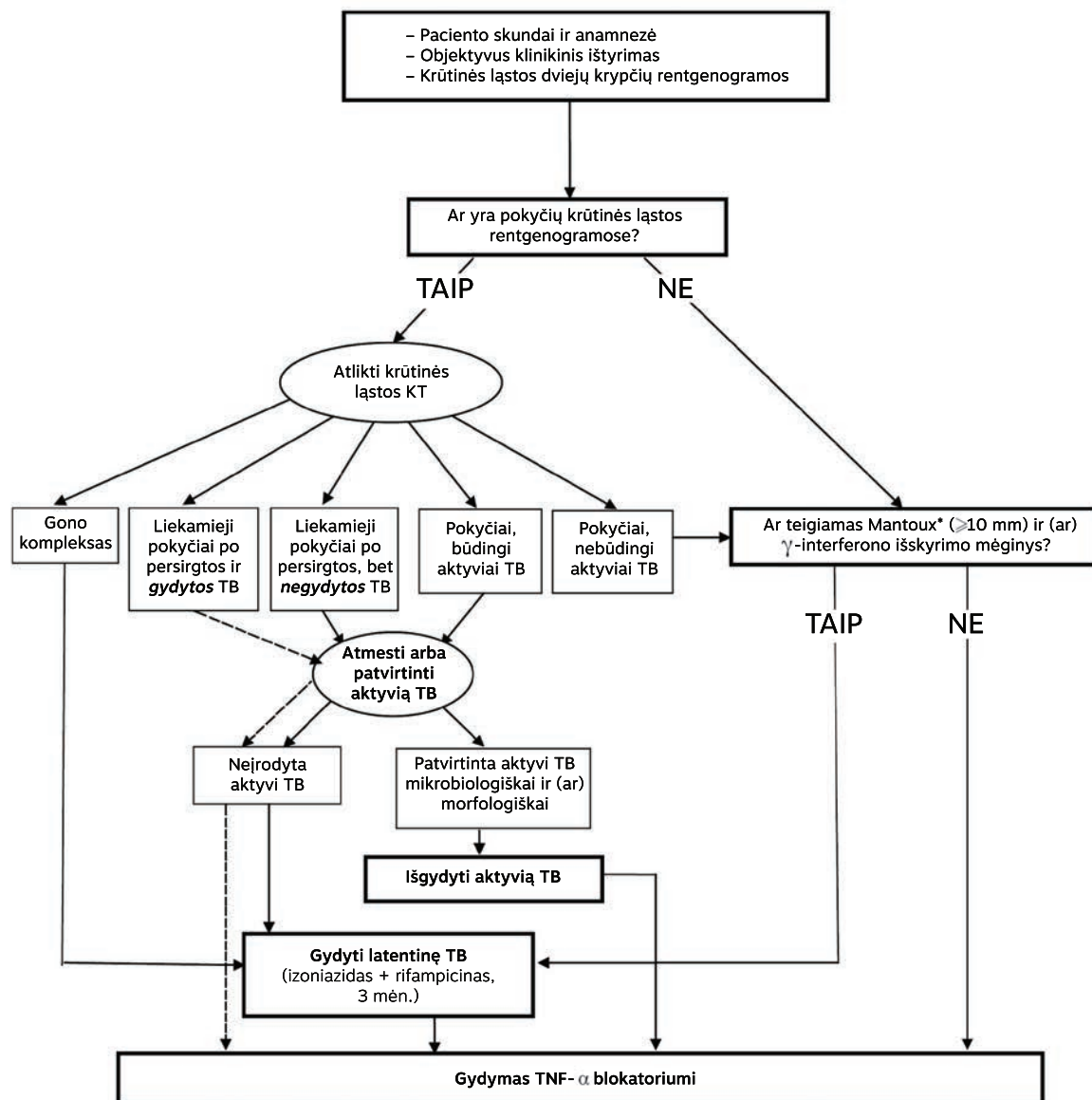
tinai, jei tuberkuliozė buvo patvirtinta ir išgydyta. Dėl gydymo sprendžiama individualiai. Jei krūtinės ląstos rentgenogramoje arba kompiuterinėje tomografijoje fiksuojami radiologiniai liekamieji reiškiniai po galimai persirgtos, bet negydytos tuberkuliozės arba yra teigiamas Mantoux arba γ -interferono išskyrimo mėginys, o aktyvi tuberkuliozė paneigta, rekomenduojama gydyti latentinę tuberkuliozę. Lietuvoje gydymui rekomenduojama skirti 3 mėn. kursą dviem preparatais: rifampicinu (10 mg/kg/d., maksimali paros dozė – 600 mg) ir izoniazidu (5 mg/kg/d., maksimali paros dozė – 300 mg). Gydymas TNF- α blokatoriumi pradedamas ne anksčiau kaip 1 mėn. nuo latentinės tuberkuliozės gydymo pradžios. Pacientai, gydomi TNF- α blokatoriais, pirmaisiais metais stebimi kas 3 mėn., vėliau – vieną kartą per metus, baigus gydymą – dar 3 mėn.

Tuberkuliozės reaktyvacijos rizika bei prevencijos rekomendacijos skiriant ne TNF- α receptorius veikiančius biologinės terapijos vaistus. Reumatoidiniam artritui gydyti yra vartojami tocilizumabas, rituksimabas ir abataceptas. Tocilizumabas yra IL-6 receptorių blokatorius. Didelės imties klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad, gydant tocilizumabu, tuberkuliozės reaktyvacijos rizika yra labai maža. Nustatyti pavieniai atvejai didelio tuberkuliozės paplitimo šalyse. Rituksimabas yra monokloninis antikūnas, kuris veikia CD20 receptorius turinčius B limfocitus, todėl, gydant juo reumatoidinį artritą, tuberkuliozės, reaktyvacijos rizika nereikšminga. Rituksimabo konsensuso ekspertų komitetas, prieš skiriant gydymą, nerekomenduoja tirti dėl latentinės tuberkuliozės. Abataceptas yra T-limfocitų kostimuliacijos inhibitorius, kuris blokuoja T limfocitų aktyvaciją, prisijungdamas prie antigeną teikiančių ląstelių, turinčių CD80/86 ir CD28 receptorius. Klinikinių tyrimų duomenimis, skiriant abataceptą, aktyvios tuberkuliozės atvejų buvo mažiau nei bendrojoje

populiacijoje, todėl tyrimas dėl latentinės tuberkuliozės taip pat nereikalingas. Psoriaziniam artritui gydyti vartojamas ustekinumabas, jis blokuoja IL-12 ir IL-23 sąveiką su ląstelių paviršiaus receptoriais. Gydant šiuo vaistu, nenustatyta nė vieno aktyvios tuberkuliozės atvejo netgi tiems, kuriems diagnozuota latentinė tuberkuliozė. Taigi, šis vaistas yra saugus ir sergantiesiems latentine tuberkulioze.

Secukinumabas yra naujas biologinės terapijos vaistas tinkamas psoriaziniam artritui ir ankiloziniam spondilitui gydyti, veikiantis IL-17A. Kadangi secukinumabas rinkoje atsirado neseniai, yra labai nedaug duomenų apie tuberkuliozės reaktyvacijos riziką gydant šiuo vaistu. Iki šiol atliktų tyrimų duomenimis, tuberkuliozės reaktyvacijos atvejų nenustatyta.

Apibendrinimas. Reumatologinėms ligoms gydyti vartojami TNF- α blokatoriai didina latentinės tuberkuliozės reaktyvacijos tikimybę. Nors šiuo metu yra parengtos tyrimo dėl latentinės tuberkuliozės prieš planuojamą gydymą rekomendacijos, vis dar pasitaiko tuberkuliozės reaktyvacijos atvejų. Šiuo metu rinkoje yra naujų biologinės terapijos preparatų, kurie veikia kitas imuninės sistemos grandis, nedalyvaujančias imuniniuose procesuose, nukreiptuose prieš tuberkuliozės mikobakterijas. Iki šiol atliktų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad, vartojant šiuos vaistus, tuberkuliozės reaktyvacijos rizika yra minimali. Pasitaikė pavienių sporadinių atvejų skiriant tocilizumabą, rituksimabą bei abataceptą. Šiuo metu sisteminėms jungiamojo audinio ligoms gydyti kaip pirmojo pasirinkimo vaistai rekomenduojami TNF- α blokatoriai, tačiau pacientams, kuriems diagnozuota latentinė tuberkuliozė, tikslinga apsvarstyti kitų biologinės terapijos preparatų naudą.



1 pav. Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo algoritmas skiriant TNF- α blokatorius: KT – kompiuterinė tomografija, TB – tuberkuliozė, TNF – naviko nekrozės faktorius, angl. *tumor necrosis factor*. *Mantoux mėginys atliekamas su 5 TV tuberkulino; mėginys laikomas teigiamu, kai papulės diametras ≥ 10 mm

Literatūra

1. Fabrizio C, Carlotta N, Laura N, Petrone L et al. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics, Mediators of Inflammation, vol. 2017, Article ID 8909834, 15 pages, 2017. doi:10.1155/2017/8909834.
2. Malakauskas K, Zablockis R, Venalis A et al. Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorius (Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas). Medicina (Kaunas) 2011; 47(3): 187–191.