

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Overview of the etiology, epidemiology, clinic, diagnostics and treatment of tuberculosis

Rugilė Grincevičiūtė¹, Ieva Karaliūtė¹, Raimonda Putnaitė¹

¹*Faculty of Medicine of the Medical Academy of the Lithuanian University of Health Sciences*

Abstract

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. There are about 10 million new cases and 1,4 million deaths from tuberculosis each year. This disease usually affects the lungs (pulmonary TB), but it can also damage other parts of the body (extrapulmonary TB). Tuberculosis is spread when people, who are sick with TB, expel *M. tuberculosis* into the air (for instance, by sneezing or coughing). The symptoms of this disease include productive cough, hemoptysis, fever, night sweats, abnormal fatigue, weight loss. The main methods to diagnose latent TB are the Mantoux tuberculin skin test and interferon gamma release assay. The fundamental diagnostic methods of active TB are sputum cytology, culture and genetic testing. In this article, we will review the etiology, epidemiology, clinic, diagnostics and treatment options of tuberculosis.

Keywords: infectious disease, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, Mantoux tuberculin skin test, interferon gamma release assay.

Tuberkuliozės etiologijos, epidemiologijos, klinikos, diagnostikos ir gydymo apžvalga

Rugilė Grincevičiūtė¹, Ieva Karaliūtė¹, Raimonda Putnaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas

Santrauka

Tuberkuliozė (TB) – tai infekcinė liga, kurią sukelia *Mycobacterium tuberculosis*. Kasmet diagnozuojama apie 10 milijonų naujų atvejų ir nuo TB miršta apie 1,4 milijonų pasaulio gyventojų. Išskiriamos dvi TB formos: plaučių ir ekstrapulmoninė. TB plinta tuomet, kai sergantis žmogus išskiria į orą *M. tuberculosis* (pavyzdžiui čiaudint ar kosint). Būdingi simptomai yra produktyvus kosulys, kraujo, skreplių atkosėjimas, karščiavimas, naktinis prakaitavimas, greitas nuovargis, svorio netekimas. Pagrindiniai metodai, padedantys diagnozuoti latentinę TB, yra tuberkulino testas (TT) ir interferono gama serologinis mėginys (IGSM). Aktyvią TB galima diagnozuoti remiantis skreplių citologiniu tyrimu, pasėliu ir genetiniais tyrimais. Šiame straipsnyje apžvelgsime tuberkuliozės etiologiją, epidemiologiją, kliniką, diagnostiką ir gydymo galimybes.

Raktiniai žodžiai: infekcinė liga, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberkuliozė, tuberkulino mėginys, interferono gama serologinis mėginys.

Įvadas

Tuberkuliozė yra užkrečiama, infekcinė liga, kurią sukelia *Mycobacterium tuberculosis*. Tipiškai ši liga pažeidžia plaučius (plaučių TB), tačiau ji gali paveikti ir kitus audinius, organus (ekstrapulmoninė TB). TB gali susirgti kiekvienas asmuo, tačiau didžioji dalis žmonių, kuriems pasireiškia TB, yra suaugusieji (90 proc.).

TB yra skirstoma į pirminę ir antrinę. Pirmine TB susergama po pirmojo kontakto su tuberkuliozės mikobakterijomis, kuris dažniausiai įvyksta vaikystės ar jaunystės laikotarpiu, todėl ji būdingesnė vaikams, paaugliams ar jauniems suaugusiems iki 30 metų [1]. Šios TB formos eiga paprastai būna asimptominė arba pasireiškia nežymiais klinikiniais simptomais. Laiku nediagnozavus ir nepradėjus gydymo ar esant rizikos veiksniams (asmuo serga ŽIV infekcija, gausiai vartoja alkoholį, rūko, nevisavertiškai maitinasi, serga cukriniu diabetu ar yra imunosupresiškas) liga pradeda progresuoti. Reaktyvavusis pirminės TB židiniams arba įvykus pakartotiniam užsikrėtimui gali išsivystyti antrinė (reinfekuota) TB [1, 2]. Sergant TB didėja plaučių audinio

pažaida, kurios metu tuberkulomų centre dėl imunokompleksinio vaskulito vystosi kazeozinė nekrozė. Dėl plaučių pažeidimo sukėlėjai gali patekti į aplinką su iškvepiamu oru – tai atvira TB forma, kuria sergantis žmogus gali apkrėsti kitus asmenis [3, 4].

Etiologija

Mycobacterium tuberculosis – tuberkuliozę sukelianti intraląstelinė bakterija, kuri dauginasi makrofagų viduje. Ši bakterija ląstelės sienelėje turi storą lipidų sluoksnį, kuris leidžia jai išgyventi ekstremaliomis rūgštinėmis, šarminėmis, mažai deguonies reikalaujančiomis sąlygomis bei apsisaugoti nuo antibiotikų poveikio. Ši bakterija yra perduodama nuo sergančio atvira TB forma žmogaus oro – lašeline (kosint, čiaudint, kalbant) arba aeroliniu būdu (kuomet sukėlėjas išlieka ore) [5]. Sergamumas TB priklauso nuo makroorganizmo imlumo. Yra pastebėta, kad imlumą lemia genetinė predispozicija, susilpnėjęs imuninis organizmo atsakas (dėl ŽIV infekcijos, cukrinio diabeto, onkologinių

susirgimų, rūkymo). Prastos socialinės ir ekonominės sąlygos, žmonių susibūrimai, negalėjimas pasinaudoti sveikatos apsaugos paslaugomis taip pat gerina sąlygas *M. tuberculosis* plisti [4].

Epidemiologija

Tuberkuliozė – pirmaujanti pagal mirčių skaičių infekcinė liga pasaulyje, nuo kurios kasmet miršta 1,5 mln. žmonių [6, 7]. 2019 metais susirgo 10 mln. pasaulio gyventojų [6]. Apie 1,5 mlrd. pasaulio gyventojų, kas yra apie ketvirtadalis visos žmonių populiacijos, serga latentine TB forma [8]. Du trečdaliai susirgimo atvejų yra užregistruojami 7 pasaulio šalyse: Indijoje, Indonezijoje, Kinijoje, Filipinuose, Pakistane, Pietų Afrikos respublikoje ir Nigerijoje. TB serga įvairaus amžiaus ir lyties žmonės, tačiau dažniau – suaugusieji ir vyrai [6, 9]. Rizikos veiksniai latentinei TB progresuoti į aktyvią TB: jaunesnis nei 5 m. amžius, ŽIV, artimas kontaktas su sergančiu TB, tabako, alkoholio, imunosupresinių medikamentų, tokių kaip kortikosteroidai, tumoro nekrozės faktoriaus- α inhibitoriai, vartojimas, nevisavertė mityba, blogai kontroliuojamas cukrinis diabetas ir lėtinė inkstų liga [6, 10]. Vaistams atspari TB vis dar išlieka didžiulė globalinė problema. 2019 metais 0,5 mln. žmonių sirgo rifampicinui atsparia TB, iš kurių 78 % pasireiškė daugeliui vaistų atspari TB. Daugiausiai atsparios TB atvejų yra posovietinėse valstybėse [6].

Klinika

Latentine TB sergančiųjų organizme esančios bakterijos yra neaktyvios ir nesukelia jokių ligos simptomų. Tokie asmenys jaučiasi gerai ir yra nepavojingi kitiems žmonėms, nes neišskiria tuberkuliozės mikobakterijų į aplinką [11].

Sergančiuosius atvira plaučių TB forma kamuoja sunkus produktyvus kosulys, trunkantis daugiau kaip 2-3 savaites, nepraeinantis nuo įprastų, kosulį lengvinančių vaistų. Būdingas skreplių ar kraujo atkosėjimas (hemoptozė), krūtinės skausmas (kvėpuojant ar kosint), subfebrilus ar febrilus karščiavimas, greitas nuovargis ir vis stiprėjantis silpnumas. Kartu gali pasireikšti svorio kritimas, apetito stoka, šaltkrėtis ir naktinis prakaitavimas [6, 12-14]. Dažnai šie simptomai pirmaisiais mėnesiais būna lengvi, todėl užsikrėtusieji pavėluotai kreipiasi į specialistus. Dėl šios priežasties didėja rizika

platinti šią infekciją kitiems. Ekstrapulmoninės TB simptomai priklauso nuo to, kuri organizmo vieta pažeista. Pavyzdžiui, stuburo slankstelių TB gali sukelti nugaros skausmą, o dėl inkstų TB atsiranda hematurija. Liga progresuoja lėtai turintiems stiprų imunitetą, o prasideda staiga ir greitai paūmėja vaikams ar imunosupresiškiems asmenims [15].

Diagnostika

Pagrindiniai latentinės TB diagnostikos metodai yra tuberkulino testas ir interferono gama serologinis mėginys. Abu tyrimai yra paremti susidarančiu T atminties ląstelių atsaku, tačiau nėra vienas nepadedą patikimai atskirti užsikrėtimo nuo aktyvios TB [6, 16]. Reikia testuoti rizikos grupėms priklausančius gyventojus, kuriems yra padidėjusi rizika išsivystyti aktyviai TB: diagnozuotas ŽIV, plaučių silikozė, buvęs artimas kontaktas su sergančiu pulmonine TB forma, gydymas TNF- α blokatoriais, taikomos hemodializės procedūros, planuojama organo ar hematologinė transplantacija [15-17]. Sisteminis testavimas turėtų būtų svarstytinas kaliniams, sveikatos priežiūros specialistams, imigrantams iš didelio sergamumo šalių, benamiams ir narkotikų vartotojams [16]. Standartiškai tuberkulino mėginys yra atliekamas suleidžiant 5 tuberkulino VV (0.1 ml) po oda dilbio srityje. Po 48-72 valandų yra matuojamas atsiradusios skersinės dilbiui papulės diametras [6, 18]. Mantu reakcija yra teigiama, jeigu papulės diametras yra 5 mm ir daugiau sergantiems ŽIV, turėjusiems kontaktą su sergančiu TB, organų transplantatų recipientams ir gaunantiems citotoksiškus imunosupresantus, tokius kaip ciklofosfomidą, metotreksatą, vartojantiems gliukokortikoidus ilgiau nei 6 savaites, sergantiems paskutine inkstų funkcijos nepakankamumo stadija ir pacientams, turintiems mazginius, fibrozius pakitimus krūtinės ląstos rentgenogramoje po persirgtos TB. TT yra teigiamas, jeigu papulės diametras yra 10 mm ir daugiau, žmonėms, 5 metų laikotarpyje parvykusiems iš didelio sergamumo šalių, vartojantiems narkotikus, kaliniams, benamiams, sveikatos priežiūros specialistams, laboratorijos darbuotojams, sergantiems kitomis lėtinėmis ligomis, vaikams, jaunesniems nei 4 metų ar turėjusiems kontaktą su sergančiu suaugusiu [18]. TT yra žemo specifiškumo tyrimas pacientams, kurie skiepyti BCG vakcina, nes gali duoti klaidingai teigiamą atsakymą, jeigu asmuo yra užsikrėtęs kitomis mikobakterijomis. Testo jautrumas yra

nepakankamas diagnozuojant latentinę TB imunosupresiškiems pacientams [6, 19]. Interferono gama serologinis mėginys yra modernus būdas nustatyti latentinę TB, kurio metu yra matuojamas TB specifinių antigenų stimuliuojamų T limfocitų sekretuojamo IFN- γ kiekis [5]. Praeityje buvusi BCG vakcinacija nedaro įtakos IGSM rezultatams, tačiau šis mėginys yra brangesnis nei TT [6]. Svarbu paminėti, kad prieš tiriant dėl latentinės TB, reikia surinkti anamnezę, ar pacientas neįaučia TB simptomų, o gavus teigiamus testų rezultatus prieš paskiriant gydymą, atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą, kad ekskliuduoti aktyvią TB [16].

Esminiai aktyvios TB diagnostikos metodai yra skreplių citologija, pasėlis bei genetiniai tyrimai [15]. Tepinėlis citologiniam tyrimui gali būti paimtas iš skreplių, bronchų išplovų, bronchoalveolinio lavažo, reikiamas kiekis – 5-10 ml, pirmenybė teikiama fluorescencinei citologijai. Tai greitas, tačiau mažo specifiškumo tyrimas, nes neatskiria *M. tuberculosis* nuo kitų mikobakterijų. Atviros pulmoninės TB diagnozė atmetama, jeigu tris dienas iš eilės nerandama rūgščiai atsparių bakterijų skreplių tepinėliuose [15, 20]. Auksiniu diagnostikos standartu laikomas pasėlis, kuris gali būti atliekamas ant kietų ir skystų terpių. Augimas ant kietų terpių gali užtrukti iki 8 savaičių, tačiau naudojant pasėlius galima nustatyti *M. tuberculosis* atsparumą vaistams [15]. Nukleino rūgščių amplifikacijos testas yra greitas diagnostikos metodas, kuris užtrunka vos 24-48 valandas, todėl galima greitai nustatyti *M. tuberculosis* rezistentiškumą [15, 21]. Tačiau šis testas nėra pakankamai jautrus pakeisti pasėlį [20]. Jeigu įtariama ekstrapulmoninė TB, audinių biopsijos mėginiai, aspiratai ir organizmo skysčiai, tokie kaip šlapimas, išmatos, cerebrospinalinis skystis, turi būti tiriami aukščiau aprašytais metodais [15].

Krūtinės ląstos rentgenograma yra pagrindinis metodas diagnozuojant plaučių TB bei monitoruojant gydymo efektyvumą [15, 22]. KT, MRT ir PET/KT gali būti naudingi tiek plaučių, tiek ekstrapulmoninės TB diagnostikoje [22]. Sergant pirmine TB matomi uždegiminiai plaučių infiltratai ir limfadenopatija, kartais skystis pleuros ertmėje. Miliarinės TB atveju randami daugybiniai plaučių mazgeliai, kurie ypač aiškiai matosi KT. Sergant antrine TB plaučių viršutinėse skiltyse susidaro kavernos, lydimos nekrozės ir audinių destrukcijos [15].

Gydymas

Atviros TB gydymas:

TB gydymui privaloma skirti vaistų derinius ir užtikrinti, kad pacientai vartotų visus paskirtus medikamentus nurodytu režimu, o monoterapija yra kontraindikuotina. Standartinis atviros TB gydymas susideda iš 2-3 mėnesių trukmės intensyvios ir 4 ar daugiau mėnesių trukmės palaikomosios fazės. Intensyvios fazės metu rekomenduojama vieną kartą per dieną 4 vaistų kombinacija pirmaeiliais vaistais nuo TB: izoniazidu 5 mg/kg, rifampicinu 10 mg/kg, etambutoliu 15-20 mg/kg, pirazinamidu 20-25 mg/kg ar streptomycinu 15 mg/kg. Palaikomajai fazei vieną kartą dienoje skiriamas izoniazidas 5 mg/kg ir rifampicinas 10 mg/kg. Siekiant išvengti neuropatijų, kartu su izoniazidu skiriamas vitaminas B6. Ekstrapulmoninėms ir išplitusioms TB formoms gydyti gali prireikti ilgesnio gydymo laikotarpio: limfmazgių TB – 6 mėnesių, sąnarių ar kaulų – 9 mėnesių, centrinės nervų sistemos – 12 mėnesių. Ekstrapulmoninės TB gydymas turi būti parenkamas individualiai, pagal ligos eigą [15, 23]. Vaistams atspari TB gali išsivystyti dėl netinkamo vaistų vartojimo režimo, anksčiau nei rekomenduota baigus gydymą ar užsikrėtus nuo asmens, sergančio atvira, vaistams atsparia TB. Pagal tai, kuriam vaistui ar jų deriniui ši liga yra atspari, pasirenkamas gydymas pridėdam antros eilės – fluorochinolonus, aminoglikozidus, injekuojamus polipeptidus, etionamidą, protionamidą, cikloseriną, terizidoną, paraamino salicilinę rūgštį, arba trečios eilės medikamentus (neįrodytas veiksmingumas, skiriama esant daugeliui vaistų atspariai TB) – bedakviliną, klofaziminą, linezolidą, amoksaciliną/klavulano rūgštį, imipenemą/cilastatiną, klaritromiciną, prieštuberkuliozinius vaistus [12]. Vertinant nekintančią klinikinę būklę, esant nesėkmingam pirmaeiliumi gydymui, įtariant vaistams atsparią TB, ir neturint duomenų, kokiems vaistams TB yra atspari, pradedamas empirinis gydymas. Prie intensyvioje TB fazėje taikomų 4 pirmaeiliumi vaistų būtina pridėti 2 ar daugiau antros eilės prieštuberkuliozinių vaistų. Būtina atsižvelgti į tai, koks gydymas jau buvo taikytas, kuriems vaistams atsparumas šalyje didžiausias. Identifikavus, kuriems vaistams *M. Tuberculosis* yra atspari, gydymas parenkamas pagal specialias gydymo rekomendacijas. Esant daugeliui vaistų atspariai arba ypač vaistams atspariai TB be atsako į gydymą daugiau nei 6 mėnesius ar esant gyvybei pavojingų komplikacijų (kraujavimas, empiema, fistulės,

pneumotoraksas) galima taikyti chirurginį gydymą [12-13, 23-24].

Latentinės TB (prevencinis) gydymas:

Latentinė TB forma yra gydoma tik rizikos grupės asmenims. Rekomenduojamo latentinės TB gydymo variantai: 6 – 9 mėnesiai izoniazidu, 3 – 4 mėnesiai rifampicinu arba rifampicino ir izoniazido deriniu, 3 mėnesiai rifapentinu ir izoniazidu. Su izoniazidu yra rekomenduojama skirti vitaminą B6 [12, 16, 25].

Apibendrinimas

Tuberkuliozę sukelia *M. tuberculosis*, kuri plinta oro – lašeliniu ir aerozoliniu būdais. Esant latentinei TB nejučia jokių simptomų, sergantieji neplatina ligos. Sergančiuosius atvira plaučių TB vargina produktyvus kosulys, kraujo ar skreplių atkosėjimas, karščiavimas, lėtinis nuovargis ir svorio kritimas. Pagrindiniai latentinės TB diagnostikos metodai yra tuberkulino ir interferono gama serologinis mėginiai. Aktyvią TB galima diagnozuoti atliekant skreplių citologiją, pasėlių arba genetinius tyrimus. Gydant TB labai svarbu, kad pacientai, vartodami medikamentus, laikytųsi tinkamo gydymo režimo.

Literatūra

- Schito M, Migliori GB, Fletcher HA, et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. Clin Infect Dis. 2015; 61(Suppl 3): S102-S118.
- Matteelli A., Rendon A., Tiberi S., Al-Abri S., Voniatis C., Carvalho A. C. C. et al. Tuberculosis elimination: where are we now? European Respiratory Review. 2018; 27(148).
- Guinn KM, Rubin EJ. Tuberculosis: Just the FAQs. mBio. 2017;8(6):e01910-17.
- Riley LW Tuberculosis: Natural history, microbiology, and pathogenesis [Internet]. UpToDate; 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-drug-resistant-pulmonary-tuberculosis-in-adults?csi=5bd8d8f5-3080-424a-a676-41a40e94e4ca&source=contentShare>
- Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. N Engl J Med. 2015;372(22):2127-35.
- Global tuberculosis report 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>
- Zumla A, George A, Sharma V, Herbert RHN, Oxley A, Oliver M. The WHO 2014 Global tuberculosis report-further to go. Lancet Glob Heal. 2015;3(1):10–2.
- Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med. 2016;13(10):1–13.
- Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. Lancet Respir Med. 2018;6(4):299–314.
- Salazar-Austin N, Dowdy DW, Chaisson RE, Golub JE. Seventy years of tuberculosis prevention: Efficacy, effectiveness, toxicity, durability, and duration. Am J Epidemiol. 2019;188(12):2078–85.
- Zablockis R., Danila E., Miliauskas S., Malakauskas K., Davidavičienė E., Vasiliauskienė E. ir kt. Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas: Lietuvos pulmonologų draugija, 2018.
- Adigun R, Singh R. Tuberculosis [Internet]. StatPearls; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/?report=classic>
- Treatment of Tuberculosis: Guidelines [Internet]. 4th edition. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138748>
- Bloom BR, Atun R, Cohen T, Dye C, Fraser H, Gomez GB et al. Tuberculosis. Major Infectious Diseases [Internet]. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. 2017; Chapter 11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525174/>
- Suárez I, Fünfer SM, Kröger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybniker J. The diagnosis and treatment of tuberculosis. Dtsch Arztebl Int. 2019;116:729–35.
- Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Abdel Aziz M, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J. 2015;46(6):1563–76.

17. Pai M, Behr M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection and Interferon-Gamma Release Assays. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5):1–10.
18. Nayak S, Acharjya B. Mantoux test and its interpretation. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(1):2.
19. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The immune response in tuberculosis. Vol. 31, *Annual Review of Immunology*. 2013;475–527.
20. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):e1–33.
21. Marks SM, Cronin W, Venkatappa T, Maltas G, Chon S, Sharnprapai S, et al. The health-system benefits and cost-effectiveness of using Mycobacterium tuberculosis direct nucleic acid amplification testing to diagnose tuberculosis disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):532–42.
22. Restrepo CS, Katre R, Mumbower A. Imaging Manifestations of Thoracic Tuberculosis. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(3):453–73.
23. WHO operational handbook on tuberculosis: Module 1: Prevention: tuberculosis preventive treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331525>.
24. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment – Drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558570/>
25. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *Am J Transplant*. 2020;1196-1206.