

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Elžbieta Matulytė

Latentinės tuberkuliozės infekcijos
paplitimas, sergamumas aktyvia
tuberkuliozės infekcija, rizikos veiksniai ir
diagnostikos metodų vertė žmogaus
imunodeficito virusu užsikrėtusių
pacientų populiacijoje Lietuvoje

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2023

Disertacija rengta 2018–2022 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinikoje.

Mokslinė vadovė – prof. dr. Raimonda Matulionytė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo Taryba:

Pirmininkė – prof. dr. Janina Tutkuvienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

prof. dr. Jolanta Dadonienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina –M 001),

doc. dr. Edita Kazėnaitė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina –M 001),

prof. dr. Ole Kirk (Kopenhagos universitetas ir Pietų Danijos universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina –M 001),

prof. dr. Kęstutis Malakauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina –M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo Tarybos posėdyje 2023 m. gruodžio mėn. 15 d. 14 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros Klinikų Raudonojoje auditorijoje.

Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius, Lietuva, tel. +3706979006; el. paštas: elzbieta.matulyte@mf.vu.lt

VILNIUS UNIVERSITY

Elžbieta Matulytė

Prevalence of Latent Tuberculosis
Infection, Incidence of Active
Tuberculosis Infection, Risk Factors and
the Value of Diagnostic Methods in
People with Human Immunodeficiency
Virus in Lithuania

DOCTORAL DISSERTATION

Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2023

Dissertation has been prepared at the Department of Infectious Diseases and Dermatovenereology of the Faculty of Medicine of Vilnius University during the period of 2018-2022.

Scientific Supervisor

Prof. Dr. Raimonda Matulionytė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairperson – Prof. Dr. Janina Tutkuvienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Prof. Dr. Jolanta Dadonienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Assoc. Prof. Dr. Edita Kazėnaitė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Ole Kirk (University of Copenhagen and University of Southern Denmark, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Kęstutis Malakauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 2 p. m. on 15th December 2023 in Red Auditorium of the Vilnius University Hospital Santaros Klinikos.

Address: Santariskiu str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania

Tel. +37069779006; e-mail: elzbieta.matulyte@mf.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS.....	7
ĮVADAS	8
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	10
1.1. Darbo tikslas.....	10
1.2. Darbo uždaviniai.....	10
2. MOKSLINIO DARBO AKTUALUMAS, NAUJUMAS IR REIKŠMĖ	11
3. LITERATŪROS APŽVALGA	13
3.1. Tuberkuliozės etiologija ir plitimas.....	13
3.2. Epidemiologinė tuberkuliozės ir ŽIV infekcijos situacija pasaulyje ir Lietuvoje.....	13
3.3. Rizikos veiksniai užsikrėsti ir susirgti tuberkulioze	17
3.4. Imuninės sistemos atsakas sergant tuberkulioze.....	19
3.5. Tuberkuliozės patogenezė esant ŽIV infekcijai.....	22
3.6. Tuberkuliozės diagnostika užsikrėtusiems ŽIV pacientams	23
3.7. Tuberkuliozės atvejo registracijos kategorijos	30
3.8. Plaučių tuberkuliozės prognozė užsikrėtusiems ŽIV pacientams	33
3.9. Latentinės tuberkuliozės infekcijos apibūdinimas ir epidemiologinė reikšmė.....	33
3.10. Rizikos grupių, tiriamų ir gydomų dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos, nustatymas.....	34
3.11. Latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostika	36
3.12. Latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymas	42
4. TYRIMO METODOLOGIJA	46
4.1. Tyrimo dizainas	46
4.2. Įtraukimo į tyrimą procedūra	48
4.3. Laboratorinė diagnostika	50
4.4. Statistinė analizė	50
4.5. Biomedicininį tyrimų etika.....	51
4.6. Tyrimo finansavimas.....	51
5. TYRIMO REZULTATAI	52
5.1. Aktyvios tuberkuliozės paplitimo ir sergamumo dinamika užsikrėtusių ŽIV asmenų populiacijoje Lietuvoje ir susiję rizikos veiksniai.....	52

5.2. Latentinės tuberkuliozės infekcijos paplitimas tarp užsikrėtusių ŽIV pacientų, palyginimas su neužsikrėtusiųjų ŽIV grupe ir susiję rizikos veiksniai.....	63
5.3. Užsikrėtusiems ŽIV asmenims naudotų diagnostinių tyrimų – gama interferono išskyrimo testo ir tuberkulino odos testo – charakteristikos. Latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostikos strategijos optimizavimas.....	72
5.4. Klinikinių ir radiologinių simptomų ir požymių diagnostinės vertės aktyvios tuberkuliozės nustatymui ir aktyvios tuberkuliozės diagnostikos algoritmas ŽIV užsikrėtusių pacientų populiacijoje	75
5.5. Ištyrimo dėl latentinės ir aktyvios tuberkuliozės infekcijos programos efektyvumo, priimtumo ir įvykdomumo ŽIV užsikrėtusiųjų populiacijoje įvertinimas	78
6. TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS.....	80
7. DISERTACINIO DARBO STIPRIOSIOS SAVYBĖS IR TRŪKUMAI	88
IŠVADOS	90
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	91
SUMMARY	92
CURRICULUM VITAE	128
DISERTACIJAI RENGTI NAUDOTOS LITERATŪROS SĄRAŠAS....	134
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	134
PRIEDAI.....	161

SANTRUMPOS

AIDS	– įgytas imunodeficito sindromas.
ART	– antiretrovirusinė terapija.
BCG	– vakcina nuo tuberkuliozės (lot. <i>bacillus Calmette-Guérin</i>).
COVID-19	– koronaviruso infekcija (angl. <i>Corona Virus Disease 2019</i>).
CRB	– C reaktyvusis baltymas.
DOTS	– tiesiogiai kontroliuojamo gydymo strategija (angl. <i>directly observed treatment</i>).
DVA-TB	– daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė (angl. <i>multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB</i>).
EEE	– Europos ekonominė erdvė.
ES	– Europos Sąjunga.
IASF	– informuoto asmens sutikimo forma.
IGRA	– interferono-gama išskyrimo tyrimas (angl. <i>interferon-gamma release assay</i>).
IQR	– tarpkvartilinis diapazonas (angl. <i>interquartile range</i>).
Hb	– hemoglobinas.
HBsAg	– hepatito B serumo antigenas.
HBV	– hepatito B virusas.
HCV	– hepatito C virusas.
KMI	– kūno masės indeksas.
LTBI	– latentinė tuberkuliozės infekcija.
PI	– pasikliautinis intervalas.
PLT	– trombocitai (angl. <i>platelets</i>).
PSO	– Pasaulio sveikatos organizacija.
RAB	– rūgščiai atsparios bakterijos.
RIF	– rifampicinas.
RNR	– ribonukleino rūgštis.
ŠN	– švirkščiamieji narkotikai.
ŠNV	– švirkščiamųjų narkotikų vartojimas.
ŠS	– šansų santykis.
TB	– tuberkuliozė.
TNF	– navikų nekrozės faktorius.
TST	– odos tuberkulino testas (angl. <i>tuberculin skin test</i>).
YVA-TB	– vaistams ypač atspari tuberkuliozė (angl. <i>extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB</i>).
ŽIV	– žmogaus imunodeficito virusas.

ĮVADAS

Tuberkuliozė – tai lėtinė granuliominė liga, kurią sukelia tuberkuliozės kompleksui priklausančios mikobakterijos [1]. Tuberkuliozė yra užkrečiama bakterinė, per oro lašelius ir aerozolius plintanti infekcija [2]. Tuberkuliozė išlieka viena didžiausių visuomenės sveikatos problemų pasaulyje. Iki COVID-19 pandemijos, tuberkuliozė buvo pagrindinė mirties nuo vieno infekcinio sukėlėjo priežastis, sukėlusį daugiau mirčių nei žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV) [3]. Apskaičiuota, kad 2021 m. pasaulyje tuberkulioze susirgo 10,6 milijono žmonių ir 1,6 milijono žmonių mirė [4]. Lietuva patenka tarp 18 Europos regiono šalių, kuriose daugiausia sergama tuberkulioze. Lietuvoje yra vienas didžiausių tuberkuliozės sergamumo rodiklių Europos regione (sumažėjo nuo 40,7/100 000 gyventojų 2018 m. iki 26,3/100 000 2022 m.) [4–9].

Tuberkuliozė gali pažeisti daugelį organų, bet klinikinėje praktikoje beveik išskirtinai susiduriama su plaučių tuberkulioze [10]. Klinikiniai plaučių tuberkuliozės simptomai yra nespecifiniai. Ligos pradžioje jų gali ir nebūti. Plaučių tuberkuliozei būdinga ilgalaikis karščiavimas, ilgiau kaip 3 savaites trunkantis neaiškios priežasties kosulys, negausus skrepliavimas, silpnumas, prakaitavimas (ypač naktimis), apetito stoka, laipsniškas svorio kritimas, rečiau iškosima kraujo ar skauda krūtinę [11–13]. Svarbiausias neabejotinas naujai diagnozuojamos tuberkuliozės diagnostikos kriterijus yra iš tiriamosios medžiagos išaugintos ir identifikuotos tuberkuliozės mikobakterijos [14].

Vaistams atspari tuberkuliozė išlieka rimta grėsmė visuomenės sveikatai. Apskaičiuota, kad 2021 m. vaistams atsparia tuberkulioze susirgo beveik pusė milijono žmonių visame pasaulyje, o 29 Europos Sąjungos (ES) ir Europos ekonominės erdvės (EEE) šalyse užregistruota 770 rifampicinui ir daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės (DVA-TB) atvejų arba 4,1 % visų tuberkuliozės atvejų, patvirtintų bakteriologiškai [4, 8]. Vaistams atsparios tuberkuliozės gydymas yra sudėtingas; duomenų, kaip geriausiai reikėtų gydyti ligonius, sergančius keliems vaistams atsparia tuberkulioze, nepakanka, todėl rekomendacijos remiasi tik ekspertų nuomone. Šiems ligoniams yra didesnė nesėkmingo gydymo ar atkryčio bei DVA-TB atsiradimo rizika [12, 15–18]. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) rekomendacijas naujų vaistams jautrios tuberkuliozės atvejų, patvirtintų bakteriologiškai, sėkmingo gydymo rodiklis turėtų siekti bent 90 % [19]. Apskaičiuota, kad 2020 m. pasaulyje naujų tuberkuliozės atvejų sėkmingo gydymo rodiklis buvo 86 %, 2019 m. vaistams atsparios tuberkuliozės atvejų sėkmingo gydymo rodiklis – 60 % [4]. Tarp užsikrėtusiųjų ŽIV, naujų

tuberkuliozės atvejų sėkmingo gydymo rodiklis buvo žemas (2020 m. – 77 %), o tarp sirgusiųjų vaistams atsparia tuberkulioze retai viršijo 50 % [4, 18, 20]. Tuberkuliozės gydymo rezultatai Lietuvoje buvo prastesni nei tikėtasi: 2021 m. naujų tuberkuliozės atvejų sėkmingo gydymo rodiklis buvo 86,5 %; 2020 m. vaistams atsparios tuberkuliozės sėkmingo gydymo rodiklis buvo 71,4 % [9].

Tuberkuliozė tebėra pagrindinė žmonių, užsikrėtusių ŽIV, mirties priežastis pasaulyje. PSO duomenimis, 6,3 % iš 10,6 milijono žmonių visame pasaulyje, kurie 2021 m. susirgo tuberkulioze, buvo užsikrėtę ŽIV [4]. Su įgytu imunodeficitu sindromu (AIDS) susijęs mirties atvejų skaičius Rytų Europoje tebėra didelis, o plaučių tuberkuliozė išlieka dažniausia AIDS apibrėžianti būklė [21–22]. Rytų Europoje didelei daliai žmonių, užsikrėtusių ŽIV, tuberkuliozė diagnozuojama pavėluotai, todėl didėja mirties rizika, o daliai užsikrėtusiųjų tuberkuliozė lieka nediagnozuota [23]. Tuberkuliozė yra dažniausia AIDS indikacinė liga Lietuvoje: nuo 2015 m. tuberkuliozės dažnis tarp AIDS indikacinių ligų Lietuvoje yra didžiausias Europos Sąjungoje – > 60 % [24].

Latentinė tuberkuliozės infekcija apibrėžiama kaip nuolatinis imuninis atsakas į organizmo stimuliaciją *M. tuberculosis* antigenų, kai nėra aktyvios tuberkuliozės požymių [25]. Apskaičiuota, kad 1999 m. 1,8 milijardo žmonių, arba trečdalis pasaulio gyventojų, sirgo latentine tuberkuliozės infekcija, Europos regione – 15 % [26]. 2016 m. pasaulinio latentinės tuberkuliozės infekcijos paplitimo duomenys buvo atnaujinti. Šie duomenys parodė, kad užsikrėtusiųjų latentine tuberkulioze padaugėjo iki 23 %, o tai atitinka 1,7 milijardo žmonių, užsikrėtusių visame pasaulyje, Europos regione – 13,7 % [27]. 2019 m. paskelbti nauji latentinės tuberkuliozės infekcijos paplitimo duomenys: apskaičiuota, kad 24 % pasaulio gyventojų ir 12,2 % Europos regiono gyventojų serga latentinės tuberkuliozės infekcija [28]. Tyrimai parodė, kad <3 % iš jų per gyvenimą susirgs aktyvia tuberkulioze, o užsikrėtusiųjų ŽIV rizika yra 20–100 kartų didesnė [25, 29–33].

Iki 2018 m. birželio mėn. Lietuvoje užsikrėtusieji ŽIV nebuvo tiriami dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos, nepakankamai šis procesas vyksta ir pasaulyje, o tuberkuliozė ŽIV tebėra pagrindinė ŽIV užsikrėtusių pacientų sergamumo ir mirštamumo priežastis. Lietuvoje tikrasis LTBI paplitimas iki šiol nebuvo vertintas ir jo mastas nežinomas.

1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

1.1. Darbo tikslas

Įvertinti užsikrėtusios ŽIV populiacijos sergamumą aktyvia tuberkuloze ir latentinės tuberkuliozės infekcijos paplitimą joje bei susijusius rizikos veiksnius, ir apibrėžti optimalias diagnostikos priemones latentinei ir aktyviai tuberkuliozės infekcijai identifikuoti.

1.2. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti aktyvios tuberkuliozės infekcijos paplitimo ir sergamumo dinamiką užsikrėtusių ŽIV asmenų populiacijoje Lietuvoje ir identifikuoti susijusius rizikos veiksnius.

2. Nustatyti latentinės tuberkuliozės infekcijos paplitimą tarp užsikrėtusių ŽIV pacientų, palyginti su neužsikrėtusiųjų ŽIV grupe ir identifikuoti susijusius rizikos veiksnius.

3. Apibūdinti diagnostinių tyrimų – gama interferono išskyrimo testo ir tuberkulino odos testo – charakteristikas užsikrėtusiųjų ŽIV grupėje ir optimizuoti latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostikos strategiją.

4. Nustatyti klinikinių ir radiologinių simptomų ir požymių diagnostinę vertę aktyvios tuberkuliozės nustatymui ir sudaryti aktyvios tuberkuliozės diagnostikos algoritmą užsikrėtusiųjų ŽIV pacientų populiacijoje.

5. Įvertinti ištyrimo dėl latentinės ir aktyvios tuberkuliozės infekcijos programos efektyvumą, priimtinumą ir įvykdomumą užsikrėtusiųjų ŽIV populiacijoje.

2. MOKSLINIO DARBO AKTUALUMAS, NAUJUMAS IR REIKŠMĖ

Mokslinio darbo aktualumas. Nuo ŽIV infekcijos registravimo pradžios 1988 m. iki 2021 m. pabaigos Lietuvoje registruoti 3535 užsikrėtę ŽIV asmenys: 671 (18,9 %) asmuo sirgo AIDS ir 209 (5,9 %) mirė nuo AIDS. Skirtingai nei Vakarų šalyse, naujų ŽIV infekcijos atvejų skaičius pastaraisiais metais didėjo. Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro duomenimis, 2021 m. naujų ŽIV infekcijos atvejų skaičius Lietuvoje siekė 3,9 atvejo 100 000 gyventojų, jis didėjo, palyginti su 2020 m. (3,7 atvejo 100 000 gyventojų), ir viršijo ES ir EEE vidurkį – 3,7 atvejo 100 000 gyventojų. ŽIV plitimo Lietuvoje pagrindinis kelias visoje populiacijoje nuo 2004 m. tebėra švirkščiamųjų narkotikų vartojimas, šiuo keliu užsikrėtė 59 % visų registruotų užsikrėtusių ŽIV asmenų, trečdalis visų naujų atvejų nustatyti įkalinimo įstaigose [21–22, 24, 34].

Tuberkuliozė mūsų šalyje tebėra ypatingos svarbos visuomenės sveikatos problema. Lietuva patenka tarp 18 šalių, pirmaujančių pagal sergamumą tuberkulioze Europos regione, kuriame 2021 m. registruota 85 % visų TB atvejų Europoje [8]. Apskaičiuota, kad 2021 m. ES ir EEE šalyse sergamumo tuberkulioze rodiklis buvo 7,4 atvejo 100 000 gyventojų. Lietuvos rodiklis daugiau kaip tris kartus viršijo ES/EEE vidurkį ir buvo 23,1 atvejo 100 000 gyventojų, mažesnis tik už sergamumo Rumunijoje rodiklį (41,6 atvejo 100 000 gyventojų). Vaistams atsparios tuberkuliozės paplitimas Lietuvoje buvo vienas didžiausių ES ir EEE valstybėse. 2021 m. ES/EEE šalyse užregistruota 770 vaistams atsparios tuberkuliozės atvejų, iš jų Lietuvoje – 105 vaistams atsparios tuberkuliozės atvejai. Didžiausias sergamumas tuberkulioze registruojamas labiausiai pažeidžiamose visuomenės grupėse – tarp migrantų, kalinių, užsikrėtusių ŽIV asmenų [8, 35–37].

Tuberkuliozė yra dažniausia AIDS indikacinė liga Lietuvoje: 2015–2022 m. registruota nuo 15 (2021 m.) iki 47 (2015 m.) atvejų per metus. [9, 34]. Vertinant PSO duomenis, ŽIV ir tuberkulioze koinfekuotiems asmenims rizika, kad jų gydymas nuo tuberkuliozės bus nesėkmingas, yra 7 kartus didesnė, mirties rizika – 3 kartus didesnė, palyginti su asmenimis, užsikrėtusiais tik tuberkulioze [38].

Mokslinio darbo naujumas. Latentinė tuberkuliozės infekcija sudaro tuberkuliozės rezervuarą populiacijoje. Jo nesunaikinus, tuberkuliozės eliminacija neįmanoma. Aktyvios TB prevencija gydant latentinę infekciją yra svarbiausias bei lemiamas PSO TB likvidavimo programos komponentas, kurį sudaro veiksmų grandinė: identifikuoti ir ištirti asmenis; skirti veiksmingą ir saugų gydymą siekiant, kad vaistai būtų visiškai suvartoti su minimaliais nukrypimais nuo gydymo režimo ir (arba) be nepageidaujamų reiškinių;

kontroliuoti procesą ir įvertinti rezultatus. Iki šiol pasaulyje nėra ištyrimo dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos aukštinio standarto ir statistiškai pakankamai patikimų duomenų apie jos paplitimą [39]. ŽIV užsikrėtusiems asmenims skiriama antiretrovirusinė terapija mažina riziką susirgti aktyvia tuberkulioze, tačiau latentinės tuberkuliozės nešiotojams ji išlieka didesnė, palyginti su bendrąja populiacija [40–42].

Iki 2018 m. birželio mėn. Lietuvoje užsikrėtusieji ŽIV nebuvo tiriami ir gydomi nuo latentinės tuberkuliozės infekcijos. Be to, šis procesas nepakankamai efektyviai vykdomas visame pasaulyje, o tuberkuliozė šiems pacientams tebėra pagrindinė sergamumo ir mirštamumo priežastis. Kadangi ligos paplitimas didžiausias mažų pajamų šalyse, lieka daug neatsakytų klausimų, nepakankamas įrodymų lygis ir neapibrėžtas poveikis visuomenės sveikatai.

Disertaciniame darbe analizuojant tuberkuliozės paplitimo ir sergamumo dinamiką ir susijusius veiksnius užsikrėtusių ŽIV asmenų populiacijoje Lietuvoje, įvertinti visi užsikrėtusių ŽIV asmenų, sirgusių aktyvia tuberkulioze 2008–2020 m., atvejai. Atliekant gama interferono išskyrimo (IGRA) ir tuberkulino odos testą (TST), vertintas ir palygintas latentinės tuberkuliozės infekcijos paplitimas tarp užsikrėtusių ir neužsikrėtusių ŽIV asmenų Lietuvoje. Identifikuoti veiksniai, susiję su latentine tuberkuliozės infekcija šiose populiacijose, ir nustatytas tinkamiausias tyrimo metodas latentinei tuberkuliozės infekcijai išaiškinti Lietuvos ŽIV pacientų populiacijoje.

Mokslinio darbo reikšmė. Vadovaujantis disertacinio darbo rezultatais, apibrėžta racionali tyrimų seka latentinei ir aktyviai tuberkuliozės infekcijai diagnozuoti Lietuvos užsikrėtusiųjų ŽIV asmenų populiacijai. Disertacinio darbo duomenys sudaro mokslinį pagrindą tuberkuliozės kontrolės programai Lietuvoje, vykdančią PSO TB likvidavimo 2016–2035 m. programą. Be to, tyrimo duomenys buvo integruoti į 2020–2021 m. Vakarų ir Rytų Europos iniciatyvinės partnerystės ŽIV, virusinių hepatitų ir tuberkuliozės (angl. *Western-Eastern European partnership initiative on HIV, viral hepatitis and TB, WEEPI*) fondo finansuotą projektą „*Run-up to programmatic management of latent tuberculosis infection in HIV-infected people in Lithuania*“ [43]. Šio disertacinio darbo duomenys taip pat sudarė pagrindą teikiant paraišką WEEPI fondo finansavimui gauti, kad būtų galima vykdyti tęstinį projektą „*Implementation of programmatic management of latent tuberculosis infection in HIV-infected people in Lithuania*“, kurio pagrindinis tikslas – sukurti įrodymais pagrįstas latentinės tuberkuliozės infekcijos programinio valdymo tarp užsikrėtusiųjų ŽIV rekomendacijas Lietuvoje ir inicijuoti jų įdiegimą nacionaliniu lygiu. Šis trejų metų trukmės projektas vykdomas Lietuvoje nuo 2023 m. kovo 1 d. [44].

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Tuberkuliozės etiologija ir plitimas

Tuberkuliozę sukelia tuberkuliozės mikobakterijų komplekso (*Mycobacterium tuberculosis complex*) bakterijos, kurių antigeninės savybės yra panašios: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG* (lot. *bacillus Calmette-Guérin*), *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. mungi* ir *M. orygis* [45–47]. Žmogui tuberkuliozę gali sukelti *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. microti* ir *M. canetti*. Lietuvoje tuberkuliozę dažniausiai sukelia *M. tuberculosis*, kitos mikobakterijos – labai retai [12]. Pagrindinis *M. tuberculosis* rezervuaras yra žmogus [48].

Tuberkuliozės mikobakterijos – fakultatyviniai viduląsteliniai mikroorganizmai, kurie gali daugintis makrofagų viduje [12]. Ląstelės apvalkalo komponentai suteikia mikobakterijoms būdingas dažymo ypatybes: mikroorganizmas nusidažo teigiamai Gramo dažais. Mikolio rūgšties struktūra suteikia savybę nereaguoti į rūgštųjį alkoholį prieš tai nudažius tam tikrais anilino dažais, todėl mikobakterijos yra priskiriamos rūgštims atsparioms bakterijoms (RAB) [49–51]. *M. tuberculosis* augimas standžioje terpėje stebimas po 3–8 savaičių, šis mikroorganizmas yra linkęs augti lygiagrečiomis grupėmis, sudarydamas charakteringos serpantino formos kolonijas. Priešingai negu kitos bakterijos, labai didelė *M. tuberculosis* genų dalis koduoja fermentus, dalyvaujančius lipogenezėje ir lipolizėje [52].

Tuberkuliozės mikobakterijos yra išskiriamos infekuotų asmenų su kvėpavimo takų sekretais, todėl atvira plaučių tuberkulioze sergančiam asmeniui (tai toks asmuo, kurio skrepliuose mikroskopuojant aptinkama RAB) kalbant, kosint ar čiaudint, mikobakterijos plinta [53]. Kiti tuberkuliozės mikobakterijų perdavimo būdai yra reti. Antrasis pagal dažnį TB mikobakterijų gamtinis rezervuaras yra stambieji raguočiai (jaučiai, karvės). Labai retai aerogeniniu keliu gali užsikrėsti juos prižiūrintys žmonės. Kiti perdavimo būdai – alimentinis, per pažeistą odą tiesioginio kontakto būdu, per placentos kraujagysles, amniono vandenį ar infekuotą gimdos takų sekretą – pasitaiko išimtinai retai. Tuberkulioze galima užsikrėsti vartojant nepasterizuotą sergančių gyvulių pieną ir jo produktus [12, 53–54].

3.2. Epidemiologinė tuberkuliozės ir ŽIV infekcijos situacija pasaulyje ir Lietuvoje

Tuberkuliozės epidemiologinė situacija pasaulyje labai skiriasi. Didžiausi sergamumo rodikliai (≥ 300 atvejų 100 000 gyventojų) yra šiaurinėje Afrikoje, Indijoje ir Pietryčių Azijos bei Mikronezijos salose. Vidutinis

sergamumas tuberkulioze (26–300 atvejų 100 000 gyventojų) registruojamas Kinijoje, Centrinėje ir Pietų Amerikoje, Rytų Europoje ir Šiaurės Afrikoje. Žemi sergamumo tuberkulioze rodikliai (≤ 25 atvejai 100 000 gyventojų) fiksuojami Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV), Vakarų Europoje, Kanadoje, Japonijoje ir Australijoje [55–56].

PSO tuberkuliozės likvidavimo 2016–2035 m. strategijoje daugiausia dėmesio skiriama mirčių nuo tuberkuliozės, sergamumo tuberkulioze ir katastrofiškų su tuberkulioze susijusių išlaidų mažinimui. Šie PSO tuberkuliozės likvidavimo strategijos tikslai buvo nustatyti kaip dalis darnaus vystymosi tikslų (angl. *Sustainable Development Goals*) 2016–2030 m. Keliami šie tikslai: iki 2030 m. 90 % sumažinti mirčių nuo tuberkuliozės skaičių ir 80 % sumažinti sergamumą tuberkulioze (3.2.1 lentelė) [57]. Norint pasiekti šiuos tikslus, reikia paspartinti sergamumo tuberkulioze mažėjimą nuo dabartinio lygio (1,5–2 %) iki 15 % kasmet; toks sumažėjimas iki 2050 m. gali sumažinti sergamumą tuberkulioze iki <1 atvejo 1 000 000 gyventojų. Norint pasiekti šį tikslą, reikia tobulinti tuberkuliozės diagnostiką, šios ligos gydymo užbaigtumą ir latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostiką bei gydymą [58].

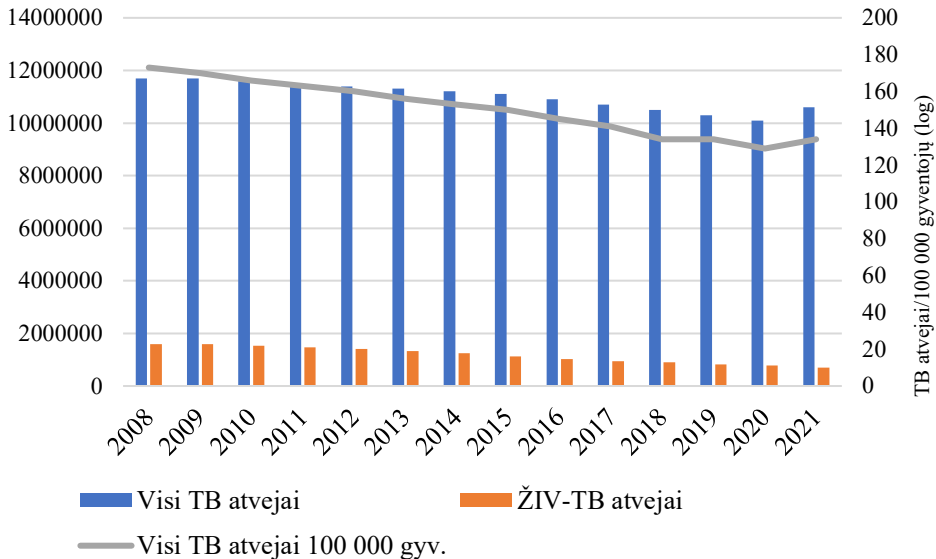
3.2.1 lentelė. PSO TB likvidavimo strategijos tikslai [57].

Rodiklis	Siekiai		Darnaus vystymosi tikslai	PSO TB likvidavimo strategija
	Iki 2020 m.	Iki 2025 m.	Iki 2030 m.	Iki 2035 m.
Mirčių nuo TB skaičiaus sumažėjimas (palyginti su 2015 m.), %	35	75	90	95
Naujų TB atvejų skaičiaus sumažėjimas (palyginti su 2015 m.), %	20	50	80	90
TB paveiktų šeimų, patiriančių katastrofiškas išlaidas dėl TB, %	0	0	0	0

TB – tuberkuliozė

Apskaičiuota, kad 2021 m. pabaigoje 38,4 mln. (95 % pasikliautinasis intervalas, PI: 33,9–43,8) asmenų buvo užsikrėtę ŽIV, iš jų 1,5 mln. ŽIV infekcija nustatyta 2021 m. Daugiausiai atvejų fiksuota PSO Afrikos regione – 25,6 mln. ir 60 % naujų ŽIV infekcijos atvejų. PSO duomenimis, 2021 m. tuberkulioze susirgo 10,6 milijono žmonių (95 % PI: 9,9–11 mln.), o tai atitinka 134 atvejus 100 000 gyventojų (95 % PI: 125–143). Iš visų

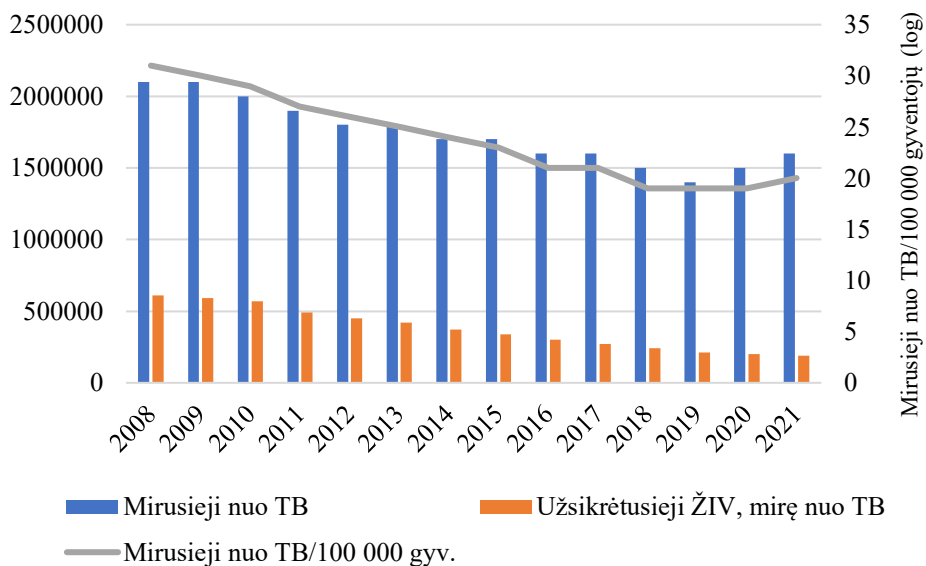
tuberkuliozės atvejų 6,3 % buvo užsikrėtusių ŽIV asmenų atvejai. Sergamumas TB 2020–2021 m. padidėjo 3,6 %, nors per pastaruosius du dešimtmečius buvo pasiektas maždaug 2 % sergamumo per metus mažėjimas (3.2.1 schema) [4].



3.2.1 schema. Tuberkuliozės atvejų ir ŽIV (+) atvejų tarp tuberkuliozės atvejų skaičius ir paplitimas pasaulyje 2008–2021 m. [4].

TB – tuberkuliozė; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas

PSO duomenimis, 2005–2019 m. mirčių nuo tuberkuliozės skaičius sumažėjo, tačiau 2020–2021 m. ši tendencija pasikeitė (3.3.2 schema). Skaičiuojama, kad 2021 m. 1,6 mln. žmonių mirė nuo tuberkuliozės ir 187 000 (95 % PI: 158 000–218 000) jų buvo užsikrėtę ŽIV. 2021 m. registruotas mirties atvejų nuo tuberkuliozės skaičius buvo didesnis nei 2020 m. – 1,5 mln., o 2019 m. – 1,4 mln., ir grįžo į 2017 m. lygį. Pirmasis PSO tuberkuliozės likvidavimo strategijos siekis – 2015–2020 m. sumažinti mirčių nuo tuberkuliozės skaičių 35 % – nebuvo įvykdytas: nuo 2015 m. iki 2021 m. mirčių sumažėjo tik 5,9 % [4].



3.2.2 schema. Tuberkuliozės mirties atvejų ir ŽIV (+) atvejų tarp tuberkuliozės atvejų skaičius ir paplitimas pasaulyje 2008-2021 m. [4].

TB – tuberkuliozė; ŽIV – žmogaus imunodeficitą virusas

Apskaičiuota, kad 2021 m. Europos regione ŽIV paplitimas tarp TB atvejų buvo 13 %. Nuo 2016 m. ŽIV ir TB koinfekcijos santykis išliko nepakitęs – vienas iš šešių TB sergančių pacientų buvo užsikrėtęs ŽIV. Apskaičiuota, kad Europos regione buvo 29 000 TB ir ŽIV koinfekcijos atvejų [4, 7].

2021 m. pasaulyje nustatyta 450 000 DVA/RR-TB atvejų (95 % PI 399 000–501 000), t. y., 3,1 % daugiau nei 2020 m. – 437 000 (95 % PI 390 000–483). Pagrindinis šio padidėjimo paaiškinimas yra bendras sergamumo tuberkulioze padidėjimas 2020–2021 m., kuris, kaip manoma, įvyko dėl COVID-19 pandemijos poveikio uždelstus tuberkuliozės diagnostiką ir gydymą. Skaičiuojama, kad 2021 m. nuo DVA/RR-TB mirė 191 000 (95 % PI 119 000–264 000) asmenų [4].

Tuberkuliozės problema Lietuvoje išlieka aktuali. 2008-2021 m. stebėtas sergamumo TB mažėjimas (sumažėjo nuo 70,4/100 000 gyventojų 2008 m. iki 23,1/100 000 gyventojų 2021 m.), tačiau sergamumas TB išlieka vienas didžiausių Europos regione, mažesnis tik už sergamumą Rumunijoje rodiklį (41,6 atvejo 100 000 gyventojų). Mirusių nuo TB atvejų skaičius Lietuvoje palaipsniui mažėja: nuo 9,6/100 000 gyventojų 2008 m. iki 1,4/100 000 gyventojų [9, 12]. Pagal DVA-TB paplitimą Lietuva vis dar yra viena

pirmaujančių Europos Sąjungoje – 2021 m. nustatyti 105 DVA-TB atvejai, didesnis atvejų skaičius fiksuotas tik Rumunijoje – 251 atvejis [8, 9, 12].

Nuo ŽIV infekcijos registravimo pradžios 1988 m. iki 2021 m. pabaigos Lietuvoje registruoti 3535 užsikrėtę ŽIV asmenys: 671 (18,9 %) asmenys sirgo AIDS ir 209 (5,9 %) mirė nuo AIDS. Skirtingai nei Vakarų šalyse, naujų ŽIV infekcijos atvejų skaičius pastaraisiais metais didėjo. Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro duomenimis, 2021 m. naujų ŽIV infekcijos atvejų skaičius Lietuvoje siekė 3,9 atvejo 100 000 gyventojų, jis didėjo, palyginti su su 2020 m. (3,7 atvejo 100 000 gyventojų), ir viršijo ES ir EEE vidurkį – 3,7 atvejo 100 000 gyventojų. Tuberkuliozė išlieka dažniausia AIDS indikacine liga Lietuvoje: 2015–2022 m. registruota nuo 15 (2021 m.) iki 47 (2015 m.) atvejų per metus. [9, 34].

3.3. Rizikos veiksniai užsikrėsti ir susirgti tuberkulioze

Užsikrėtimas tuberkuliozės mikobakterijomis ir sirgimas tuberkulioze nėra tapačios sąvokos. Užsikrėtimas tuberkuliozės mikobakterijomis – tai tuberkuliozės mikobakterijų patekimas į žmogaus organizmą; susirgimas tuberkulioze – būklė, kai žmogaus gynybiniai mechanizmai nesugeba pašalinti ar sunaikinti į organizmą patekusių tuberkuliozės mikobakterijų. Absoliuti dauguma asmenų, užsikrėtusių tuberkuliozės mikobakterijomis, niekada nesuserga tuberkulioze [12].

Rizikos veiksniai užsikrėsti tuberkulioze. Svarbiausi veiksniai yra artimas kontaktas su sergančiuoju tuberkulioze ir sergančiojo tuberkulioze asmens užkrečiamumas. Asmenys, sergantys atvira tuberkulioze, yra labai užkrečiami; tie, kuriems nustatomas tik teigiamas pasėlis, yra mažiau užkrečiami. Skreplių pasėlio teigiamumo laipsnis ir kosulio pobūdis taip pat yra svarbūs. Palyginti su tymais, kuriais vienas sergantis užkrės 80 % imlių atsitiktinių asmenų, tuberkuliozės užkrečiamumas yra vidutinis daugeliu atvejų [52]. Tikimybė užsikrėsti priklauso nuo aplinkos ore esančių tuberkuliozės mikobakterijų koncentracijos ir ekspozicijos laiko. Dėl didesnės tuberkuliozės mikobakterijų koncentracijos ore dažniausiai užsikrečiama būnant santykinai mažose, tamsiose, blogai vėdinamose patalpose (pvz., įkalinimo įstaigose, globos namuose ir kt.) [12].

Užsikrėtę ŽIV asmenys nėra labiau užkrečiantys TB kitus nei neužsikrėtę ŽIV, nes tarp užsikrėtusiųjų ŽIV mažiau nustatoma atviros tuberkuliozės atvejų ir jie gali būti mažiau užkrečiami [59]. Kongo Demokratinėje Respublikoje atliktas didelės imties tyrimas parodė, jog artimą būtinių kontaktą (angl. *household contact*) su sergančiuoju ŽIV turėjusiems

asmenims tikimybė užsikrėsti tuberkuliozės mikobakterijomis nebuvo didesnė negu turėjusiems artimą buitinį kontaktą su neužsikrėtusiuoju ŽIV [60]. Atlikta 32 stebėjimo tyrimų sisteminė apžvalga, kurioje lyginti užsikrėtę ŽIV ir neužsikrėtę ŽIV asmenys, taip pat patvirtino šiuos rezultatus [61].

Rizikos veiksniai susirgti TB. Nuo 3 iki 4 % tuberkuliozės mikobakterijomis užsikrėtusių asmenų suseraga aktyvia tuberkulioze per pirmuosius metus po tuberkulino konversijos ir dar 5 % užsikrėtusių asmenų suseraga vėliau. Šie duomenys pagrįsti didele tuberkuliozės mikobakterijų ekspozicijos rizika skirtingais gyvenimo laikotarpiais užsikrėsti tuberkulioze. Trys gyvenimo laikotarpiai, kai yra didžiausia užsikrėtimo TB progresavimo į ligą rizika, yra kūdikystė, 15–25 metų amžius ir vyresnis amžius [62]. Asmenų, kurių imuninė sistema yra nusilpusi, ligos progresavimo rizika yra didesnė [63].

Aktyvios ligos išsivystymo tikimybė priklauso nuo tuberkuliozės mikobakterijų poveikio intensyvumo ir trukmės. Asmenims, kurie buvo intensyviai veikiami tuberkuliozės mikobakterijų, kyla didžiausia rizika ne tik užsikrėsti, bet ir susirgti [64]. Svarbiausi rizikos veiksniai susirgti tuberkulioze yra (skliaustuose nurodoma, kiek kartų didesnė rizika, palyginti su šio rizikos veiksnio neturinčiu asmeniu): infekuotumas ŽIV (20–40 kartų), po organo transplantacijos (15–20 kartų), lėtinis inkstų nepakankamumas (7–50 kartų), vegetarinė dieta, hipocholesterolemija, badavimas ir (ar) mažas kūno svoris (4–12 kartų), piktybinė liga (4–5 kartus), silikozė (3–4 kartus), cukrinis diabetas (3 kartus), lėtinė obstrukcinė plaučių liga – LOPL (2 kartus), alkoholio vartojimas (1,5–3 kartus), rūkymas (2 kartus), gliukokortikoidų vartojimas (2 kartus), gydymas (ir pabaigus gydymą iki 6 mėn.) naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) inhibitoriumi (1,5 karto) [12]. Tuberkulino teigiamumo laipsnis turi tam tikrą prognostinę vertę. Nepakankama mityba, inkstų nepakankamumas ir imunosupresija – visa tai skatina infekcijos progresavimą iki aktyvios ligos, tačiau stipriausias rizikos veiksnys yra užsikrėtimas ŽIV. Vienoje metadono klinikoje 8 % užsikrėtusių ŽIV, naudojusių švirkščiamuosius narkotikus ir kurių buvo teigiamas TST rezultatas, per metus susirgo aktyvia tuberkulioze. Tikėtina, kad aktyvi TB galiausiai gali išsivystyti visiems AIDS sergantiems asmenims, kurių tuberkulino odos testo rezultatas teigiamas, nebent būtų taikomas LTBI gydymas, ištiktų kita mirtina AIDS komplikacija arba ŽIV sukelta imunosupresija būtų panaikinta taikant antiretrovirusinę terapiją [52, 65].

3.4. Imuninės sistemos atsakas sergant tuberkulioze

Tuberkuliozė yra infekcijų, kurių kontrolei reikalingas ląstelinis imuninis atsakas, prototipas. Veiksmingas imuninis atsakas į *M. tuberculosis* infekciją priklauso nuo CD4⁺ T ląstelių ir citokinų: interleukino (IL)-12, gama interferono ir tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) [66-68]. Tačiau *M. tuberculosis* prisitaikė prie šeimininko imuniteto ir, tikėtina, jog remiasi ląstelinio imuniniu atsaku, kuris palengvina audinių pažeidimą, plaučių ertmių formavimąsi ir tuberkuliozės mikobakterijų plitimą. Viso *M. tuberculosis* genomo sekos nustatymas rodo, kad 491 pagrindinis žmogaus T ląstelių epitopas, kurį išreiškia mikobakterijų genomai, yra labai išsaugotas, o tai rodo, jog *M. tuberculosis* nebesistengia išvengti žmogaus imuninio atsako, o veikia pasiekė pusiausvyrą su juo [69–71].

Po pirminio įkvėpimo ir inokuliacijos nedidelis skaičius inokuliuotų *M. tuberculosis* bakterijų dauginasi plaučių alveolėse arba alveoliniuose makrofaguose. Į makrofagus jos patenka sąveikaudamos su komplemento receptoriais, manozės receptoriais ir Fc receptoriais. Pradiniame imuniniame atsake dalyvauja alveoliniai makrofagai, neutrofilai ir kiti įgimti veiksniai. Manoma, kad alveolinių makrofagų bakteriostatinė įtaka viduląstelinėms bakterijoms šiame etape yra minimali [72–74].

M. tuberculosis turi apsauginių mechanizmų, leidžiančių joms išgyventi makrofagų fagosomose, kartu atitolinant veiksmingą imuninį atsaką arba užkertant jam kelią. Mikobakterijų ureazė padeda išvengti fagosomų acidozės, taip apribodama baktericidinių fermentų veiksmingumą. Be to, likdama fagosomoje, mikobakterija iš pradžių nesukelia stipraus CD8⁺ citotoksinių T limfocitų atsako per proteosominį antigeno pateikimo kelią. Organizme taip pat išsiskiria didelis kiekis superoksido dismutazės, katalazės, tioredoksino ir kitų antioksidantų, kurie detoksikuoja fagocitų gaminamas reaktyvias deguonies rūšis. Mikroorganizmų antioksidantai ne tik tiesiogiai apsaugo nuo šeimininko sintezuojamų oksidantų, bet ir slopina ankstyvasias oksidacines imunines reakcijas, būtinas veiksmingam antigeno pateikimui, įskaitant makrofagų aktyvaciją ir apoptozę. Taip užtikrinamas tolesnis mikroorganizmo išlikimas šeimininko ląstelėje ir užkertamas kelias stiprių adaptyviųjų T ląstelių reakcijų vystymuisi. Nevaržomas tuberkuliozės mikobakterijų dauginimasis vyksta ištisas savaites tiek pirminiame židinyje, tiek limfogeniniu būdu susiformavusiuose židiniuose. Galiausiai susiformuoja ląstelinis imunitetas. Padidėjęs audinių jautrumas, palyginti su kitomis viduląstelinėmis infekcijomis, yra silpnas, galbūt skatinamas mikobakterijų lipidų aktyvumo [52, 72–74].

Kiekvieno žmogaus organizmo vietinė limfocitų populiacija, kurią daugiausia sudaro CD4+ T ląstelės, turinčios α ir β receptorius, gali atpažinti mikobakterijų antigenus, kuriuos apdoroja makrofagai ir pateikia kaip II klasės kompleksą. Kai limfocitas tokiu būdu atpažįsta antigeną, jis aktyvuojasi ir dauginasi, sukurdamas panašių reaktyvių limfocitų kloną. Kai aktyvintų limfocitų populiacija pasiekia tam tikrą dydį, pasireiškia uždelstas odos atsakas į tuberkuliną, paprastai per 3–9 savaites nuo pradinio užsikrėtimo. T limfocitai savo ruožtu gamina įvairius sekretinius baltymus (limfokinus), kurie pritraukia, sulaiko ir aktyvina makrofagus antigeno buvimo vietoje. Suaktyvėję makrofagai sukaupia didelę koncentraciją fermentų ir reaktyvių metabolitų, kurie labai sustiprina jų mikobaktericidinę funkciją, tačiau, patekę į aplinkinius audinius, gali sukelti audinių nekrozę. Suaktyvėję makrofagai taip pat išskiria reguliacines molekules (pvz., TNF- α , trombocitų augimo faktorių, transformuojantį augimo faktorių β ir fibroblastų augimo faktorių), kurios kartu su limfocitų sekretiniais baltymais (pvz., gama interferonu, migraciją slopinančiu faktoriumi) lemia patologinio ir klinikinio atsako pobūdį. Tuberkuliozinei granuliomai būdingos epitelioidinės ląstelės yra labai stimuliuoti makrofagai. Milžiniškos Langhanso ląstelės, sudarytos iš susiliejančių makrofagų, orientuotų aplink tuberkuliozės antigeną, su daugybe branduolių periferinėje padėtyje, ir yra didžiausią sėkmę patiriantis šeiminingo audinių atsako tipas. Užsikrėtus taip pat susidaro citotoksinės CD8+ T ląstelės, kurios gali tiesiogiai lydėti infekuotus mononuklearinius fagocitus [75–79].

Tuberkuliozės patologiniai požymiai priklauso nuo padidėjusio jautrumo laipsnio ir vietinės antigeno koncentracijos. Kai antigeno krūvis mažas, o padidėjęs audinių jautrumas didelis, organizuojantis limfocitams, makrofagams, milžiniškoms Langhanso ląstelėms, fibroblastams ir kapiliarams, susidaro granulios. Proliferaciniai židiniai yra sėkmingos audinių reakcijos, kurių metu sulaikoma infekcija, gijimas, kai galima fibrozė, inkapsuliacija ir randų susidarymas. Kai antigeno apkrova ir padidėjęs jautrumas yra dideli, epitelioidinių ląstelių ir milžiniškų ląstelių būna nedaug arba jų visai nebūna; limfocitai, makrofagai ir granulocitai yra mažiau organizuoti; gali būti audinių nekrozė, o audinių reakcija vadinama eksudacine. Nesant nekrozės, eksudaciniai pažeidimai gali visiškai užgyti arba audinių nekrozė gali išlikti. Sergant tuberkulioze, nekrozė būna nebaigta, todėl susidaro kieta arba pusiau kieta medžiaga, vadinama kazeozine medžiaga. Kietos kazeozinės medžiagos cheminė aplinka ir deguonies įtampa slopina mikrobų augimą. Kazeozinė nekrozė yra nestabili ir gali suskystėti, ypač plaučiuose, ir gali patekti į bronchus sudarydama tuberkuliozinę ertmę ir sąlygas bakterijų populiacijoms pasiekti labai aukštą titrą. Tuberkuliozės

židiniuose gali būti 10^7 – 10^9 mikroorganizmų, o kazeozinės nekrozės vietose – tik 10^2 – 10^4 mikroorganizmų. Galimas bronchogeninis plitimas, kai infekcijos sukėlėjas sukuria naujus eksudacinius židinius kitose plaučių dalyse. Skersiniame plaučio pjūvyje matomos visos šios patologinės reakcijos, pradedant mažiausiai sėkmingomis ir baigiant sėkmingiausiomis infekcijos sulaikymo požiūriu. Centrinę ertmę, kurioje gausu bacilų, supa kazeozinės medžiagos sluoksnis su mažiau organizmų, periferinis makrofagų ir limfocitų sluoksnis, kuriame mažai organizmų, ir dar periferiškesnis epitelioidinių ląstelių ir milžiniškų ląstelių plotas, kuriame palyginti nedaug bakterijų, o periferijoje – mažiausiai bacilų turintis, inkapsuliuojantis fibrozės sluoksnis [52, 75-79].

Kai padidėjusio jautrumo reakcijos laipsnis yra labai mažas, audinių reakcija gali būti nespecifinė, sudaryta iš kelių polimorfonuklearinių leukocitų ir mononuklearinių ląstelių su dideliu kiekiu tuberkuliozės bacilų, vadinamoji nereaktyvioji tuberkuliozė. Imunologinis spektras nuo didelio padidėjusio jautrumo iki mažos arba jokios specifinės audinių reakcijos yra panašus į būdingą raupų atveju ir pasikartoja ŽIV infekuotiems asmenims, kai sumažėja CD4+ T ląstelių [80–81].

CD4+ T ląstelės, taip pat citokinai gama interferonas ir TNF- α yra labai svarbūs kiaulių apsauginio imuniteto nuo tuberkuliozės modeliuose. Tačiau žmogaus monocitų aktyvinimas TNF- α , o ne gama interferonu yra veiksmingiausias slopinant *M. tuberculosis* viduląstelinę replikaciją. Ir atvirkščiai, padidėjusi transformuojančio augimo faktoriaus beta (TGF- β) gamyba ir bioaktyvacija gali sudaryti palankias sąlygas išgyvenimui ir replikacijai. Efektyvus žmogaus imuninės sistemos atsakas į *M. tuberculosis* paprastai yra 1 tipo T pagalbinių ląstelių modelis, kuriame pirmenybinė yra gama interferono, IL-2 ir IL-12 raiška [82-83]. Kai makrofagai susiduria su *M. tuberculosis*, jie gamina citokinus, kurie moduluoja CD4+ T ląstelių aktyvumą. Šios ląstelės yra būtinos optimaliam baktericidiniams makrofagų aktyvumui užtikrinti. Makrofagų išskiriami stimuliuojantys citokinai (IL-1, TNF- α ir IL-6) aktyvina CD4+ T ląsteles ir skatina gama interferono gamybą. Tačiau makrofagai taip pat gamina citokinus (TGF- β ir IL-10), kurie slopina gama interferono gamybą, taip pat blastogenezę ir blokuoja IL-12 aktyvumą. Mikobakterijų antigenai gali skatinti slopinančių citokinų raišką, o CD4+ T ląstelių atsako slopinimas gali prisidėti prie imunosupresijos, makrofagų funkcijos deaktyvavimo ir ligos progresavimo sergant tuberkulioze [84–86]. Aptikta įvairių *M. tuberculosis* imunodominančių antigenų, įskaitant ESAT-6 ir 30 kDa (arba 85B) antigeną. Tačiau *M. tuberculosis* antigenai, reikalingi

apsauginiam imunitetui, dar nėra žinomi ir nėra patvirtintų žmogaus apsauginio imuniteto pakaitinių žymenų [52, 84].

3.5. Tuberkuliozės patogenezė esant ŽIV infekcijai

Oro lašelių branduoliai perneša tuberkuliozės bacilas į plaučių alveoles, kuriose prasideda šių bacilų dauginimasis. Susidūrus *M. tuberculosis* ir makrofagai kvėpavimo takuose, infekuotas makrofagas gali palengvinti ligos plitimą dėl ląstelių nekrozės, lemiančios ekstraląstelinę bakterijų plitimą, ir dėl migracijos į tolimesnes plaučių vietas. Patekusios į plaučių parenchimą, *M. tuberculosis* sukelia lėtą uždegiminį procesą, sąlygotą infekuotų makrofagų. Šie infekuoti makrofagai pritraukia neužkrėtus makrofagus ir galiausiai suformuoja granuliomą [85-86].

CD4+ T ląstelės – pagrindinės taikinio ląstelės esant ŽIV infekcijai. ŽIV taip pat infekuoja makrofagus, kurie yra labai svarbūs gynybai nuo *M. tuberculosis* [87]. Atsižvelgiant į tai, kad makrofagai yra pagrindinė *M. tuberculosis* dauginimosi ląstelės viduje vieta, ir vertinant makrofagų imlumą ŽIV, tikėtina, kad šie du patogenai gali vienu metu užkrėsti tas pačias ląsteles. CD4+ T ląstelėse ir makrofaguose ŽIV gali pereiti į latentinę būklę ir išlikti atspariu net ir taikant ART. Todėl ŽIV replikacija gali turėti įtakos *M. tuberculosis* infekcijai ir jos progresavimui net ir tiems pacientams, kuriems taikoma veiksminga ART, ypač jei replikacija vyksta makrofaguose [88].

ŽIV infekcija vis dažniau laikoma lėtine uždegimine liga, lemiančia imuninės sistemos slopinimą. Uždegimo žymenys yra padidėję per visą besimptomę infekcijos fazę ir koreliuoja su AIDS progresavimo greičiu [89-90]. Stiprus ryšys tarp ŽIV infekcijos ir lėtinio uždegimo kelia klausimą, ar virusas įgyja pranašumą dėl savo fenotipo, be to, lėtinis uždegimas dar labiau sustiprėja, esant *M. tuberculosis* infekcijai, pasižyminčiai uždegimą sukeliančiomis savybėmis [91].

T ląstelių atsakas TB metu lemia imunologinę apsaugą nuo *M. tuberculosis*, skatindamas viduląstelinę bakterijų žudymą arba jų ribojimą. ŽIV užsikrėtusiems asmenims labai padidėja TB ir jos išplitimo už plaučių ribų rizika, kuri yra glaudžiai susijusi su CD4+ T ląstelių skaičiaus sumažėjimu. T ląstelių skaičiaus sumažėjimas pastebimas periferiniame kraujyje, kvėpavimo takuose ir tuberkulino odos testo (TST) vietoje [92-94]. Manoma, kad CD4+ T ląstelių apsaugą nuo *M. tuberculosis* lemia jų gaminami prouždegiminiai citokinai. Užsikrėtusiems ŽIV asmenims taip pat sumažėja daugiafunkcinių į *M. tuberculosis* reaguojančių T ląstelių, gaminančių prouždegiminius citokinus IFN- γ , naviko nekrozės faktorių (TNF) ir IL-2, dalis [93]. Taigi, ŽIV sumažina T ląstelių populiacijas, kurios

gali būti funkciškai svarbios apsaugai nuo TB. Žmonių biopsijos mėginių, paimtų iš TST vietos, analizė patvirtino, kad T ląstelių ir IFN- γ aktyvumas buvo gerokai sumažėję pacientams, užsikrėtusiems ŽIV ir TB ir kurių CD4+ T ląstelių skaičius kraujyje buvo $<200/\text{mm}^3$ [92].

Nustatyta, kad ŽIV infekcija slopina makrofagų fagocitozę, kuri priklauso nuo įvairių ląstelių paviršiaus receptorių ir kuriai tarpininkauja ŽIV užkrėsta ląstelė [95]. Atsižvelgiant į ŽIV infekcijos poveikį fagocitozei ir autofagijai, ŽIV-1 koinfekcija makrofaguose, užkrėstuose *M. tuberculosis*, susijusi su padidėjusiu mikobakterijų dauginimusi [96].

Apžvelgti tuberkuliozės ir ŽIV infekcijos patogenezės ypatumai akcentuoti ir sisteminėje apžvalgoje bei metaanalizėje. C. R. Diedrich ir kt., išnagrinėję 19 studijų, išskyrė nuoseklų ir statistškai reikšmingą radinį, jog užsikrėtusiems ŽIV asmenims yra randamas didesnis *M. tuberculosis* kiekis. Mažesnis CD4+ T ląstelių skaičius buvo susijęs su didesniu *M. tuberculosis* kiekiu, uždegiminių citokinų gamyba makrofaguose ir prastesniu granulomos formavimusi. Šie duomenys rodo, kad ŽIV ligai progresuojant, sutrinka gebėjimas palaikyti normalią granulomų funkciją [97-100].

Tiesioginis įrodymas, patvirtinantis hipotezę, kad užsikrėtusių ŽIV pacientų imuninis atsakas į *M. tuberculosis* sumažėja, yra TB imuninės sistemos aktyvumo atsistatymo uždegiminis sindromas (*angl. Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS*). TB-IRIS – tai padidėjęs uždegiminis atsakas pradėjus taikyti ART, kuris gali pasireikšti jau diagnozuotos TB eigos pablogėjimu, arba nediagnozuotos *M. tuberculosis* infekcijos "demaskavimu" [101]. TB-IRIS pasireiškia ~15 % užsikrėtusiųjų ŽIV, pradėjusių ART, ir dažniausiai nustatomas pacientams, kurių periferiniame kraujyje yra labai mažas CD4+ T ląstelių skaičius [102]. TB-IRIS atsiranda dėl imuninio atsako į *M. tuberculosis* atsinaujinimo ir, tikėtina, dėl imunoreguliacijos, kuri įprastai kontroliuotų patogeninius uždegiminius atsakus, nepakankamumo. Šie duomenys leidžia daryti išvadą, kad ŽIV mažina imunines apsaugines reakcijas į *M. tuberculosis* [103].

3.6. Tuberkuliozės diagnostika užsikrėtusiems ŽIV pacientams

Klinikiniai simptomai. Pradinis užsikrėtimas *M. tuberculosis* paprastai būna besimptomis, nors kai kuriems asmenims simptomai gana trumpą laiką gali pasireikšti. Ankstyvoji plaučių tuberkuliozė yra besimptomė ir gali būti aptikta atsitiktinai atlikus krūtinės ląstos rentgenogramą. Tačiau didėjant mikroorganizmų kiekiui, gali atsirasti nespecifinių konstitucinių simptomų, tokių kaip apetito stoka, nuovargis, svorio kritimas, šaltkrėtis, karščiavimas ir naktinis prakaitavimas [104, 105].

Tuberkuliozė tarp užsikrėtusiųjų ŽIV pirmą kartą aprašyta asmenims, sirgusiems pažengusia ŽIV infekcija. Aprašyti atvejai buvo nustatyti vidurinėje arba apatinėje plaučių dalyse, nebuvo kazeozinės nekrozės ir stebėta daugiau ekstrapulmoninės tuberkuliozės atvejų [106–107]. Tuberkuliozė tarp užsikrėtusiųjų ŽIV buvo panaši į vaikų tuberkuliozę, išskyrus ne tokią ryškią tarpuplaučio limfadenopatiją. Vėliau atliktos kitos užsikrėtusiųjų ŽIV, kuriems ši infekcija mažiau pažengusi, studijos parodė, jog klinikinis vaizdas nesiskyrė nuo įprastos tuberkuliozės raiškos, būdingos neužsikrėtusiems ŽIV asmenims.

Tuberkuliozės klinikinį vaizdą ŽIV infekcijos metu lemia imuniteto susilpnėjimo laipsnis (3.6.1 lentelė). Nors užsikrėtusiems ŽIV asmenims gali pasireikšti simptomai, panašūs į tuos, kurie būdingi neužsikrėtusiems ŽIV asmenims, ligos požymiai taip pat gali būti netipiški arba pacientai gali neturėti simptomų [108].

3.6.1 lentelė. Aktyvios tuberkuliozės klinikiniai požymiai ankstyvosios ir vėlyvosios ŽIV infekcijos atveju* [52]

Požymis	Ankstyvoji ŽIV infekcija	Vėlyvoji ŽIV infekcija
Limfmazgių padidėjimas	Būdinga	Nebūdingas
Plaučių pažeidimo vieta	Viršutinės skiltys	Apatinės ir vidurinės skiltys
Kavitacija	Būdinga	Nebūdinga
Ekstrapulmoninė tuberkuliozė	10–15 % atvejų	50 % atvejų

*Ankstyvoji ŽIV infekcija apibrėžta, kai CD4+ T ląstelių kiekis didesnis nei 300 ląstelių/mm³; vėlyvoji ŽIV infekcija apibrėžta, kai CD4+ T ląstelių kiekis mažesnis nei 200 ląstelių/mm³.

Objektyvaus ištyrimo duomenys. Objektyvaus ištyrimo duomenys yra nespecifiniai, nepakankamai įvertinantys ligos išplitimą, ir jų gali nebūti, nors liga yra išplitusi. Karkalai gali būti girdimi tik tada, kai pacientas įkvepia po trumpo kosulio, ir gali išlikti ilgai po išgijimo dėl išlikusio smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimo. Esant dideliems pažeidimams, gali būti konsolidacijai būdingų auskultacijos požymių [52].

Radiologiniai požymiai. Plaučių tuberkuliozė gali pasireikšti ir asmenims, kurių krūtinės ląstos rentgenograma normali; iki 6 % ŽIV seronegatyvių ir 22 % ŽIV seropozityvių asmenų, sergančių plaučių tuberkulioze, krūtinės ląstos rentgenograma būna be pakitimų [109–110]. Užsikrėtusiems ŽIV pacientams, kurių CD4 ląstelių skaičius >200 ląstelių/mm³, tuberkuliozė pažeidžia plaučius ir nustatomi įprasti krūtinės

ląstos rentgenografiniai požymiai, t. y., viršutinių plaučių skilčių infiltratai su kavitacija arba be jos [111]. Pacientams, kurių CD4 ląstelių skaičius <200 ląstelių/mm³, plaučių tuberkuliozės krūtinės ląstos rentgenografiniai radiniai ženkliai skiriasi: infiltratai nėra būdingi viršutinėms skiltims, nebūdinga kavitacija [111-113]. Šių pacientų krūtinės ląstos rentgenogramos gali būti be pakitimų, nors yra klinikiniai TB simptomai ir teigiamas skreplių pasėlis. Krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimuose gali būti stebimi retikulonoduliniai infiltratai, nepaisant normalios krūtinės ląstos rentgenogramos [114]. Didėjant imunodeficitui laipsniui, dažniau diagnozuojama ekstrapulmoninė (ypač limfadenitas, pleuritas, perikarditas ir meningitas) arba diseminuota TB [115].

Mikrobiologinė diagnostika.

Mikroskopijos metodus rūgščiai atsparioms bakterijoms aptikti. Mikroskopijos metodus yra vienas pigiausių ir paprasčiausių tuberkuliozės mikrobiologinės diagnostikos metodų. Tepinėlio teigiamumui nustatyti reikia maždaug 10000 mikroorganizmų/ml skreplių, o optimalu, jei ant objekcinio stiklelio aptinkama bent 10 mikroorganizmų. Mikroskopijos metodus RAB aptikti, palyginti su pasėlio jautrumu, yra maždaug 60 % [116–117]. Jautrumas yra gerokai mažesnis sergant ŽIV infekcija, tarp vaikų, sergančių tuberkulioze. Jautrumas padidėja maždaug 10 %, jei paimamas antrasis skreplių mėginys, ir 2 %, jei paimamas trečiasis mėginys [118–119]. Skreplių apdorojimas ir koncentravimas prieš dažymą taip pat padidina jautrumą [120]. Fluorescencinis dažymo būdas dažniausiai naudojamas kaip atrankinis RAB aptikimo metodus. Tačiau siekiant išvengti klaidingai teigiamų rezultatų, visi fluorochrominiais dažais dažyti tepinėliai, kuriuose randama RAB, turi būti perdažomi Cylito ir Nilseno (Ziehl–Nielsen) būdu RAB patvirtinti [12].

Pasėlio metodus. Pasėlis yra auksinis standartas nustatant mikobakterijas klinikiniuose mėginiuose. Mikobakterijoms auginti gali būti naudojamos trijų tipų terpės: kieto kiaušinio (pvz., *Lowenstein-Jensen*), kieto agarų (pvz., *Middlebrook7H11*) ir skysto sultinio (pvz., *Middlebrook7H12*). Ekspertai siūlo naudoti skystąsias ir kietąsias terpes kartu, sėjant bent į vieną kietosios terpės kultūrą [121]. Visuomet rekomenduojama ėminius sėti į skystąją terpę, įtariant ekstrapulmoninę tuberkuliozę, RAB neigiamą tuberkuliozę, vaikų ėminius, ŽIV-TB koinfekcijos atveju, vaistams atsparios tuberkuliozės gydymo efektyvumui vertinti [12].

Nukleorūgščių amplifikacijos testai. Nukleorūgščių amplifikacijos testai (NAAT) yra dar vienas metodus, leidžiantis tiesiogiai nustatyti *M. tuberculosis* klinikiniuose mėginiuose. *GeneXpertMTB/RIF* yra automatinis molekulinis *M. tuberculosis* nustatymo testas, kurio jautrumas ir

specifiškumas prilygsta pasėlio jautrumui ir specifiškumui [122]. *GeneXpertMTB/RIF* naudojama realaus laiko polimerazės grandininės reakcijos (PGR) *M. tuberculosis* geno amplifikacija. Metaanalizė (įtrauktos 27 studijos), nagrinėjusi *GeneXpertMTB/RIF* jautrumą ir specifiškumą, palyginti su pasėlio metodu, parodė, kad jautrumas buvo 86 % ir specifiškumas – 98 % *GeneXpertMTB/RIF* pasižymėjo mažesniu jautrumu tarp užsikrėtusiųjų ŽIV – 79 %. Tokie tyrimo jautrumo skirtumai gali būti susiję su dažniau nustatomais neigiamais tepinėlio rezultatais tarp užsikrėtusiųjų ŽIV [123]. *GeneXpertMTB/RIF* tyrimu kartu nustatomas atsparumas rifampicinui ir jis gali būti naudojamas ne kvėpavimo takų mėginiam (pvz., pleuros skysčiui, smegenų skysčiams, šlapimui), kurių jautrumas, palyginti su pasėliu, yra apie 70 % [51]. Nukleorūgščių amplifikacija papildo, bet nepakeičia klinikinio įvertinimo, tepinėlio ir pasėlio diagnozuojant tuberkuliozę [124].

Nuo 2011 m. PSO rekomenduoja aktyvią tuberkuliozės patikrą užsikrėtusiems ŽIV asmenims. Ši rekomendacija grindžiama didele šios grupės rizika ir mirtingumu nuo tuberkuliozės rizika bei išliekančia šios populiacijos atvejų nustatymo spraga. Šiai patikrai priklauso keturių TB simptomų įvertinimas, C reaktyvaus baltymo koncentracijos vertinimas, krūtinės ląstos rentgenograma [13].

4 tuberkuliozės simptomų vertinimas. Apibrėžti šie keturi tuberkuliozės simptomai: kosulys, karščiavimas, svorio mažėjimas ir naktinis prakaitavimas. PSO keturis tuberkuliozės simptomus vertinti rekomendavo 2011 m. Simptomų vertinimas vis dėl to yra subjektyvus ir priklauso nuo paciento supratimo bei nuo to, kaip sveikatos priežiūros darbuotojas interpretuoja paciento nurodytus simptomus. 3.7.2 lentelėje pateiktas tuberkuliozės simptomų vertinimo tikslumas skirtingose ŽIV užsikrėtusiųjų kategorijose. Keturių tuberkuliozės simptomų vertinimas yra esminė daugumos populiacijų klinikinio tyrimo dalis ir yra prieinamiausia atrankinės patikros priemonė visuose sveikatos sistemos lygmenyse. Jį galima kartoti tiek dažnai, kiek būtina, o intensyvesnės atrankinės patikros strategijos gali būti taikomos rečiau, pavyzdžiui, per metinę patikrą. Keturių tuberkuliozės simptomų vertinimas atlieka svarbų vaidmenį atmetant aktyvią tuberkuliozę dėl didelės neigiamos prognozuojamosios vertės [13].

3.6.2 lentelė. TB simptomų vertinimo tikslumas skirtingose užsikrėtusiųjų ŽIV kategorijose lyginant su pasėlio metodu [13]

Užsikrėtusiųjų ŽIV kategorija	Jautrumas, %	Specifiškumas, %
Visi užsikrėtę ŽIV asmenys	83	38
Hospitalizuoti užsikrėtę ŽIV asmenys	96	11
Užsikrėtę ŽIV asmenys, stebimi ambulatoriškai ir gaunantys ART	53	70
Užsikrėtę ŽIV asmenys, negaunantys ART	84	37
Užsikrėtę ŽIV pacientai, kurių CD4+ T ląstelių kiekis < 200/mm ³ *	86	30
Nėščiosios, užsikrėtusios ŽIV	61	58

*Atspindi vėlyvąją ŽIV infekciją.

C reaktyvaus baltymo koncentracijos (CRB) vertinimas. C reaktyvusis baltymas yra sisteminio uždegimo rodiklis. Šio baltymo tyrimas yra paprastas, įperkamas ir greitai atliekamas tyrimas pirminės sveikatos priežiūros srityje. Papildoma galima CRB nauda yra ta, kad jis gali išpėti gydytojus apie kitas ligas, pavyzdžiui, bakterinę pneumoniją, bronchitą ar kitas infekcines ar neinfekcines būkles (pvz., limfomą). Sveikatos priežiūros darbuotojai ir pacientai gali labiau pasitikėti biocheminio tyrimo rezultatais nei subjektyvesnio simptomų patikrinimo rezultatais.

3.6.3 lentelėje pateiktas CRB tikslumas skirtingose užsikrėtusiųjų ŽIV kategorijose [13].

3.6.3 lentelė. C reaktyvaus baltymo tikslumas skirtingose užsikrėtusiųjų ŽIV kategorijose lyginant su pasėlio metodu [13]

Užsikrėtusiųjų ŽIV kategorija	CRB >5 mg/l		CRB >10 mg/l	
	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	Jautrumas, %	Specifiškumas, %
Visi užsikrėtę ŽIV asmenys	90	50	83	65
Hospitalizuoti užsikrėtę ŽIV asmenys	98	12	97	21
Užsikrėtę ŽIV asmenys, stebimi ambulatoriškai ir gaunantys ART	40	80	20	90

3.6.3 lentelės tęsinys

Užsikrėtusiųjų ŽIV kategorija	CRB >5 mg/l		CRB >10 mg/l	
	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	Jautrumas, %	Specifiškumas, %
Užsikrėtę ŽIV asmenys, negaunantys ART	89	54	82	67
Užsikrėtę ŽIV pacientai, kurių CD4+ T ląstelių kiekis <200/mm ³ *	93	40	90	54
Nėščiosios, užsikrėtusios ŽIV	70	41	70	54

*Atpindi vėlyvąją ŽIV infekciją.

CRB – C reaktyvus baltymas, ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas, ART – antiretrovirusinė terapija.

Krūtinės ląstos rentgenograma. PSO rekomenduoja atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą kartu su keturių tuberkuliozės simptomų vertinimu. Krūtinės ląstos rentgenograma gali padidinti keturių tuberkuliozės simptomų jautrumą (taikant nuoseklų neigiamą algoritmą) arba padidinti tikimybę, kad tuberkuliozė bus nustatyta tiems, kuriems krūtinės ląstos rentgenograma atliekama dėl rastų teigiamų simptomų (taikant nuosekliai teigiamą algoritmą).

3.7.4 lentelėje pateikiamas krūtinės ląstos rentgenogramos kartu su keturių tuberkuliozės simptomų vertinimu diagnostinis tikslumas skirtingose ŽIV užsikrėtusiųjų kategorijose. Kombinuota keturių tuberkuliozės simptomų ir krūtinės ląstos rentgenogramos patikros strategija suteikia reikšmingą jautrumą, ypač tikrinant ambulatoriškai antiretrovirusine terapija gydomus užsikrėtusius ŽIV pacientus, palyginti su vien tik keturių tuberkuliozės simptomų vertinimu, nors specifiškumas yra mažesnis (keturių tuberkuliozės simptomų vertinimo jautrumas 53 %, specifiškumas 70 %) [13].

3.6.4 lentelė. Krūtinės ląstos rentgenogramos kartu su keturių tuberkuliozės simptomų vertinimu diagnostinis tikslumas skirtingose užsikrėtusiųjų ŽIV kategorijose, palyginti su pasėlio metodu [13]

Užsikrėtusiųjų ŽIV kategorija	Jautrumas, %	Specifiškumas, %
Visi užsikrėtę ŽIV asmenys	93	20
Hospitalizuoti užsikrėtę ŽIV asmenys	90	7
Užsikrėtę ŽIV asmenys, stebimi ambulatoriškai ir gaunantys ART	85	85

3.6.4 lentelės tęsinys

Užsikrėtusiųjų ŽIV kategorija	Jautrumas, %	Specifiškumas, %
Užsikrėtę ŽIV asmenys, negaunantys ART	94	19
Užsikrėtę ŽIV pacientai, kurių CD4+ T ląstelių kiekis < 200/mm ³ *	94	14
Nėščiosios, užsikrėtusios ŽIV	75	56

*Atspindi vėlyvąją ŽIV infekciją.

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas; ART – antiretrovirusinė terapija.

Dėl didesnio NAAT jautrumo, atsižvelgiant į tikėtinus iššūkius, susijusius su tyrimo prieinamumu, didesne tyrimo kaina ir įgyvendinamumu, PSO rekomenduoja rinktis NAAT kaip galimą variantą visų ambulatoriškai stebimų užsikrėtusiųjų ŽIV suaugusiųjų patikrai dėl TB tose šalyse, kuriose TB paplitimas viršija 10 %. 3.6.5 lentelėje pateikiamas NAAT diagnostinis tikslumas skirtingose užsikrėtusiųjų ŽIV kategorijose [13].

3.6.5 lentelė. Nukleorūgščių amplifikacijos testų diagnostinis tikslumas skirtingose užsikrėtusiųjų ŽIV kategorijose, palyginti su pasėlio metodu [13]

Užsikrėtusiųjų ŽIV kategorija	Jautrumas, %	Specifiškumas, %
Visi užsikrėtę ŽIV asmenys	69	98
Hospitalizuoti užsikrėtę ŽIV asmenys	77	93
Užsikrėtę ŽIV asmenys, stebimi ambulatoriškai ir gaunantys ART	54	99
Užsikrėtę ŽIV asmenys, negaunantys ART	72	98
Užsikrėtę ŽIV pacientai, kurių CD4+ T ląstelių kiekis < 200/mm ³ *	76	97
Nėščiosios, užsikrėtusios ŽIV	55	99

*Atspindi vėlyvąją ŽIV infekciją.

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas; ART – antiretrovirusinė terapija.

Europos AIDS klinikinė draugija (*angl. European AIDS Clinical society, EACS*) rekomenduoja atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą ŽIV infekcijos diagnozės nustatymo metu ir kartoti krūtinės ląstos rentgenogramą po buvusio kontakto su sergančiuoju TB. Išskiriamos asmenų grupės, kurioms DVA-TB ir YVA-TB turėtų būti įtariama:

- asmenims, anksčiau gydytiems nuo TB,
- kontaktas su sergančiuoju DVA-TB, YVA-TB,
- gimimas, kelionė ar darbas endeminėje DVA-TB vietovėje,
- prieštuberkuliozinio gydymo nesilaikymas anamnezėje,

- nėra klinikinio pagerėjimo po standartinio gydymo ir (arba) teigiamas skreplių tepinėlio rezultatas po 2 mėnesių TB gydymo arba teigiamas pasėlio rezultatas po 3 mėnesių TB gydymo,
- benamystė ir (arba) gyvenimas nakvynės namuose, kai kuriose šalyse – dabartinis arba neseniai buvęs įkalinimas,
- asmenims, gyvenantiems vietovėse, kuriose labai didelis DVA-TB, YVA-TB paplitimas [125].

3.7. Tuberkuliozės atvejo registracijos kategorijos

Tuberkuliozės duomenų bazėje registruojami tuberkuliozės atvejai leidžia įvertinti tuberkuliozės kontrolės priemonių efektyvumą ir tuberkuliozės mikobakterijų jautrumo vaistams tyrimų duomenis, vykdyti epideminį stebėjimą, prognozuoti epidemiologinius pokyčius [12].

3.7.1 lentelėje nurodytos vaistams jautrios tuberkuliozės atvejo ir gydymo baigčių registravimo kategorijos [9, 12, 126].

3.7.1 lentelė. Vaistams jautrios tuberkuliozės atvejo ir gydymo baigčių registravimo kategorijos [9, 12, 126]

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

3.7.1 lentelės tęsinys

Gydymo baigtis	Apibūdinimas
Išgydytas	Ligonis, kurio skrepliuose prieš gydymą buvo rasta TM, o 5-ą ir 6-ą gydymo mėnesį TM skrepliuose neaptinkama
Gydymas baigtas	Ligonis baigęs visą gydymą kursą, tačiau neatitinka išgydytos TB kategorijos, nes trūksta 5-o ir 6-o gydymo mėnesio pasėlio tyrimo rezultatų
Sėkmingas gydymas	Tai išgydytų ir baigusių gydymą ligonių suma
Gydymo nesėkmė	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, kad ir kokie – teigiami ar neigiami – būtų mikroskopijos rezultatai
Mirė	Ligonis mirė gydymo nuo TB metu, nesvarbu, kokia mirties priežastis
Nutrauktas gydymas	Ligonis, kuris gydymą buvo nutraukęs 2 mėnesius ar ilgiau
Rezultatas nevertinamas	Ligonis išvyko į kitą šalį ir jo gydymo rezultatai nežinomi
Nesėkmingas gydymas	Tai ligonių, kuriems nustatyta gydymo nesėkmė, mirusių, nutraukusių gydymą ir kuriems rezultatas nevertinamas, suma

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

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

3.7.2 lentelėje nurodytos vaistams atsparios tuberkuliozės atvejo ir gydymo baigčių registravimo kategorijos [9, 12, 126].

3.7.2 lentelė. Vaistams atsparios tuberkuliozės atvejo ir gydymo baigčių registravimo kategorijos [9, 12, 126].

Atvejo kategorija		Apibūdinimas
Naujas ligonis		Ligonis vaistais nuo tuberkuliozės negydytas arba gydytas trumpiau negu 1 mėnesį
Anksčiau gydytas ligonis*	Ligos atkrytis	Ligonis, kuris buvo išgydytas arba jo gydymas buvo baigtas ir jam vėliau pakartotinai diagnozuota bakteriologiškai patvirtinta TB (tai gali būti tiek tikrasis atkrytis, tiek naujas TB epizodas dėl reinfekcijos)

3.7.2 lentelės tęsinys

Atvejo kategorija		Apibūdinimas
	Nesėkmingas gydymas	Ligonis, kuris buvo gydytas vaistais nuo TB, tačiau gydymas buvo nesėkmingas
	Nutrauktas gydymas	Ligonis, kuriam bakteriologiškai patvirtinta TM, grįžo po 2 mėnesių ar ilgiau nutraukto gydymo
Gydymo baigtis		Apibūdinimas
Išgydytas		Ligonis, kuris baigė visą gydymo kursą ir kuriam po intensyvaus gydymo fazės trijuose pasėlio tyrimuose paciliui (praėjus bent 30 dienų nuo kiekvieno tyrimo) TM neaptinkama.
Gydymas baigtas		Ligonis, kuris baigė visą gydymą kursą, tačiau neatitinka išgydytos TB kategorijos, nes trūksta pasėlio tyrimo rezultatų.
Sėkmingas gydymas		Tai išgydytos TB ir baigusią gydymą ligonių suma.
Gydymo nesėkmė		Gydymas nutrauktas ar reikėjo keisti mažiausiai du vaistus dėl vienos iš šių priežasčių: <ul style="list-style-type: none"> • intensyvaus gydymo fazės pabaigoje arba po 8 mėnesių nuo gydymo pradžios neįvyko pasėlio konversijos**; • pasėlio reversija gydymo tęsimo fazėje***; • išsivystė atsparumas fluorochinolonams ar antros eilės injekciniams vaistams; • nepageidaujamas vaistų poveikis
Mirė		Ligonis mirė gydymo nuo TB metu, nepriklausomai nuo mirties priežasties
Nutrauktas gydymas		Ligonis, kuris gydymą buvo nutraukęs 2 mėnesius ar ilgiau
Rezultatas nevertinamas		Ligonis, kuris išvyko į kitą šalį (rajoną, apskritį) ir jo gydymo rezultatai nežinomi
Nesėkmingas gydymas		Tai ligonių, kuriems nustatyta gydymo nesėkmė, mirusių, nutraukusių gydymą ir kuriems rezultatas nevertinamas, suma

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

** Pasėlio konversija – kai anksčiau pasėlyje TM 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.

TB – tuberkuliozė; TM – tuberkuliozės mikobakterijos

3.8. Plaučių tuberkuliozės prognozė užsikrėtusiems ŽIV pacientams

Tuberkuliozės prognozė lemia daug veiksnių (tuberkuliozės mikobakterijų 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 trečdalį ligonių, o per penkerius metus – apie pusę ligonių. Maždaug 60 % likusių gyvų ligonių įvyksta savaiminė tuberkuliozės remisija, o 40 % liga tampa lėtinė, ligoniai nuolat išskiria tuberkuliozės mikobakterijas. Įvairių tyrimų iš viso pasaulio duomenimis, tik apie 60 %. (Lietuvoje daugiau kaip 70 %) ligonių, sergančių daugeliui vaistų atsparia tuberkulioze, ir iki 30 % ligonių, sergančių ypatingai vaistams atsparia tuberkulioze, gydymas yra sėkmingas [12].

Šalyse, kuriose sergamumas TB yra didelis, dauguma TB atvejų yra recidyvuojantys TB atvejai, o ŽIV infekcija yra pagrindinis TB recidyvo rizikos veiksnys [127–129]. Pietų Afrikoje atliktas tyrimas parodė, kad užsikrėtusiems ŽIV pacientams TB recidyvo tikimybė buvo 5 kartus didesnė [130]. Ilgalaikio kohortinio TB ir ŽIV infekcija sergusiųjų Rytų Europoje tyrimo, į kurį pacientai įtraukti 2011–2013 m. ir stebėti iki 2021 m. pabaigos, rezultatai atskleidė, jog didžiausias mirtingumas stebėtas per pirmuosius dvejus stebėjimo metus, ilgainiui mirtingumas išliko didelis taip pat. TB recidyvo dažnis buvo 14% ir daugiau nei pusė asmenų, kuriems TB pasikartojė, mirė [131]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad daugiau nei pusė stebėtų pacientų mirė. Tai viršija mirtingumą, fiksuotą ankstesniuose ilgalaikio stebėjimo tyrimuose, ir kuriuose aprašyti didžiausi mirtingumo rodikliai buvo šie: penkerių metų mirtingumas – 44 % Kazachstane ir 12 metų mirtingumas – 44 % Brazilijoje [132–133]. Kituose Lotynų Amerikoje atliktuose tyrimuose nustatyta, kad penkerių metų mirtingumo dėl visų priežasčių rodikliai tarp TB ir ŽIV sergančių pacientų svyruoja nuo 10 iki 14 %, o Kinijoje atliktas tyrimas parodė, pranešta apie beveik 35 % mirtingumą praėjus 5 metams nuo TB gydymo pabaigos [134–136].

3.9. Latentinės tuberkuliozės infekcijos apibūdinimas ir epidemiologinė reikšmė

Latentinė tuberkuliozės infekcija (LTBI) apibrėžiama kaip išliekantis imuninis atsakas į *Mycobacterium tuberculosis* antigenų stimuliaciją nesant kliniškai pasireiškusių aktyvios tuberkuliozės (TB) požymių. Nėra auksinio standarto testo, kuriuo būtų galima tiesiogiai nustatyti *Mycobacterium*

tuberculosis infekciją žmonėms. Didžiajai daugumai užsikrėtusių žmonių nėra TB požymių ar simptomų, tačiau jiems gresia aktyvi TB liga [25, 137].

Kadangi nėra auksinio standarto nustatant LTBI, šios infekcijos paplitimas pasaulyje nėra žinomas, tačiau manoma, kad iki trečdaliao pasaulio gyventojų yra užsikrėtę *M. tuberculosis*, o dauguma jų neturi jokių TB ligos požymių ar simptomų ir nėra užkrečiami, nors jiems gresia aktyvi tuberkuliozės liga ir rizika užsikrėsti [25, 138–140]. Keletas tyrimų parodė, kad vidutiniškai 5–10 % užsikrėtusiųjų per gyvenimą išsivysto aktyvi TB liga, paprastai per pirmuosius penkerius metus po pirminio užsikrėtimo. Per juos aktyvia tuberkulioze suserga 0,1–3,3 % kartu su ligoniu gyvenančių asmenų, per kitus trejus – iki 0,5 %, dar per kitus dvejus – iki 0,2 %. Vėliau tikimybė susirgti tuberkulioze, net kai anksčiau buvo užsikrėsta tuberkuliozės mikobakterijomis, faktiškai artima nuliui. Didžiausia rizika susirgti yra ŽIV infekuotiems asmenims [141]. Aktyvios TB ligos rizika užsikrėtus priklauso nuo keleto veiksnių, iš kurių svarbiausias – imunologinė būklė [142].

Aktyvios TB prevencija gydant LTBI yra labai svarbi PSO TB likvidavimo strategijos dalis [12]. Šiuo metu turimų gydymo metodų veiksmingumas svyruoja nuo 60 % iki 90 % [13, 17, 25]. Tačiau potencialią gydymo naudą reikėtų atidžiai palyginti su nepageidaujamų reiškinių rizika, kurią kelia vaistai. Visuotinė patikra dėl LTBI ir gydymas yra neįmanomi, nes LTBI diagnostikos testai netobuli, kyla sunkių ir mirtinų gydymo sąlygotų nepageidaujamų reakcijų rizika, išlaidos būtų didelės, o poveikis visuomenės sveikatai neįrodytas. Tačiau užsikrėtusiems asmenims, priklausantiems grupėms, kuriose aktyvios ligos progresavimo rizika yra gerokai didesnė nei bendrojoje populiacijoje, nauda yra didesnė nei žala. LTBI valdymas apima visapusišką intervencinių priemonių paketą: nustatyti ir ištirti tuos asmenis, kurie turėtų būti ištirti, suteikti veiksmingą ir saugų gydymą taip, kad dauguma pradedančiųjų gydymą baigtų jį be nepageidaujamų reiškinių rizikos arba su minimalia rizika, ir stebėti bei vertinti procesą [25].

3.10. Rizikos grupių, tiriamų ir gydomų dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos, nustatymas

Ne visiems *M. tuberculosis* užsikrėtusiems asmenims išsivysto aktyvi tuberkuliozė (TB). Ši rizika ypač didėja jaunesniems nei 5 metų amžiaus vaikams ir žmonėms, kurių susilpnėjęs imunitetas [141]. Kadangi profilaktinis gydymas susijęs su rizika ir išlaidomis, profilaktinis *M. tuberculosis* infekcijos gydymas turėtų būti selektyviai nukreiptas į gyventojų grupes, kurioms gresia didžiausia rizika susirgti aktyvia TB liga ir kurioms latentinės tuberkuliozės infekcijos (LTBI) gydymas būtų naudingiausias. PSO išskiria šias rizikos

grupės, kurios turėtų būti tiriamos dėl LTBI ir joms skiriamas šios infekcijos gydymas [25]:

Užsikrėtę ŽIV suaugusieji. 2016 m. pasauliniai duomenys rodo, kad užsikrėtusiems ŽIV asmenims tikimybė susirgti aktyvia TB yra 21 kartą (95 % pasikliautinis intervalas, PI: 16–27) didesnė nei neužsikrėtusiems ŽIV asmenims [143]. Sistemine 12 atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 8578 užsikrėtę ŽIV asmenys, apžvalga parodė, kad profilaktinis gydymas 33 % sumažino bendrą TB riziką (santykinė rizika, SR 0,67, 95 % PI: 0,51–0,87) tarp užsikrėtusių ŽIV asmenų. Tų, kurių odos tuberkulino testas (TST) buvo teigiamas, ši rizika sumažėjo iki 64 % (SR 0,36, 95 % PI: 0,22–0,61). Tarp TST neigiamų asmenų (SR 0,86, 95 % PI: 0,59–1,26) ir asmenų, kurių TST statusas nežinomas (SR 0,86, 95 % PI: 0,48–1,52), sumažėjimas buvo 14 %, nors statistiškai reikšmingo ryšio nenustatyta [144]. Tačiau dauguma apžvalgoje pateiktų tyrimų buvo atlikti prieš pradėdant taikyti antiretrovirusinę terapiją (ART), o dabar vis daugiau prevencinio gydymo veiksmingumo ART vartojantiems žmonėms įrodymų gaunama iš stebėjimo tyrimų ir atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų. Atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas ir tolesnio stebėjimo tyrimas, kuriuose dalyvavo 2056 užsikrėtusę ŽIV asmenys, duomenys parodė, kad prevencinis gydymas ir ART duoda papildomą naudą mažinant sergamumą TB ir mažinant bendrą mirtingumą. Apsauginis prevencinio TB gydymo poveikis išliko ilgiau nei penkerius metus [145–146].

Užsikrėtę ŽIV vaikai. Ši rizikos grupė išskirta atsižvelgiant į dvi sistemas apžvalgas. Vienoje iš jų nustatyta, kad užsikrėtusių ŽIV vaikų, kuriems 6 mėnesius buvo skiriamas izoniazidas, mirtingumas gerokai sumažėjo ir jie buvo apsaugoti nuo TB [147]. Tačiau kitas atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas neparodė jokios prevencinio gydymo naudos užsikrėtusiems ŽIV kūdikiams, neturėjusiems kontakto su aktyvia TB per pirmuosius 3–4 gyvenimo mėnesius, kuriems buvo anksti paskirta ART ir kurie kiekvieną mėnesį buvo atidžiai stebimi dėl naujo kontakto su aktyvia TB sergančiuoju ar susirgimo aktyvia TB [148]. Viename tyrime, kuriame dalyvavo 167 vaikai, kuriems buvo taikoma ART, sergamumas TB buvo mažesnis tų, kuriems buvo skiriamas profilaktinis gydymas, nei tų, kuriems jis nebuvo skiriamas, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (sergamumo dažnio santykis 0,51, 95 % PI: 0,15–1,75) [149].

Neužsikrėtę ŽIV asmenys, turėję artimą kontaktą su sergančiuoju aktyvia TB. Atliktų studijų metaanalizės parodė, jog LTBI paplitimas buvo didesnis tarp vaikų ir paauglių, kurių amžius > 15 metų, ir suaugusiųjų, nei tarp vaikų, kurių amžius < 5 metai ir kuriems yra didžiausia LTBI progresavimo į aktyvią TB rizika. Lyginant su vaikų, kurių artimoje aplinkoje

buvo sergančiųjų TB, ir kurių amžius < 5 m., bendras aktyvios TB ligos progresavimo rizikos santykis buvo mažesnis 5–15 m. vaikams (ŠS 0,28; 95 % PI: 0,12–0,65) ir > 15 m. vaikams (ŠS 0,22; 95 % PI: 0,08–0,60). Visų kontaktinių asmenų, kad ir koks būtų jų amžius ar LTBI statusas, rizika susirgti aktyvia tuberkulioze buvo gerokai didesnė nei bendros populiacijos [25, 150–151].

Kitos grupės: prieš numatomą gydymą tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriais, sergantieji plaučių silikoze, hemodialize gydomi ligoniai, prieš organų transplantaciją. Trijų sisteminių apžvalgų, nagrinėjusių rizikos grupes, kurioms turėtų būti teikiama pirmenybė atliekant LTBI tyrimus ir skiriant gydymą atsižvelgiant į padidėjusį LTBI paplitimą, padidėjusią LTBI progresavimo į aktyvią TB ligą riziką ir padidėjusį sergamumą aktyvia TB išskyrė, be aptartų rizikos grupių, kitas rizikos grupes: TNF inhibitoriais gydomi asmenys, sergantieji plaučių silikoze, hemodializuojami ligoniai, asmenys prieš organų transplantaciją [25].

3.11. Latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostika

Auksinio standarto nustatant latentinę tuberkuliozės infekciją (LTBI) šiuo metu nėra ir diagnostikai yra naudojami du tyrimai: odos tuberkulino testas (TST) ir gama interferono tyrimas (IGRA).

Odos tuberkulino testas (TST). TST naudojamas siekiant nustatyti, ar asmuo yra užsikrėtęs *M. tuberculosis*. Kocho tuberkulinas (senasis tuberkulinas) buvo tuberkuliozės mikobakterijų kultūros ekstraktas. 1934 m. Siebertas iš senojo tuberkulino pagamino paprastą baltyminių precipitą (išgrynintas baltyminis darinys, PPD), kuris daugelyje sričių tapo populiariausiu reagentu. 1941 m. didelė atskira partija buvo patvirtinta kaip biologinis standartas (PPD-S), pagal kurį dabar standartizuojami kiti preparatai. PPD 5 tuberkulino vienetų (TV) dozė atitinka 0,0001 mg PPD-S baltymo 0,1 ml tirpalo [152]. 5-TV dozės jautrumas ir specifiskumas buvo nustatyti populiacijose, kuriose tiksliai žinomas sergamumas tuberkulioze. 5-TV tuberkulino dozė aiškiai atskyrė 100 % užsikrėtusiųjų grupes, pavyzdžiui, sanatorijų pacientus, nuo grupių, kuriose sergamumas tuberkulioze buvo labai mažas, pavyzdžiui, kūdikių iš neužkrėstos aplinkos. Pirmojoje grupėje tuberkulino reakcijos buvo didžiausios – 16–17 mm, o antrojoje – nuo 0 iki 5 mm [25].

TST atliekamas į poodį suleidžiant 5 TV PPD 0,1 ml tirpalo, paprastai į dilbio vidinę pusę. Injekcija atliekama trumpa, nuožulnia 26 arba 27 milimetrų adata, nukreipta į viršų (Mantoux testas). Teisingai atlikus injekciją, susidaro pakilusi, blanki 6–10 mm dydžio papulė. Gilesnes injekcijas gali

išplauti kraujotaka, todėl rezultatai gali būti klaidingai neigiami. Odos reakcija paprastai nustatoma per 48–72 valandas.

Pagal tuberkulino odos testo jautrumą ir specifiškumą, teigiamoms reakcijoms nustatyti rekomenduojamos trys ribinės vertės: 5 mm, 10 mm ir 15 mm (3.12.1 lentelė) [153].

3.11.1 lentelė. Tuberkulino odos testo vertinimas pagal rizikos grupes [153]

TST ≥5 mm	TST ≥10 mm	TST ≥15 mm
Užsikrėtę ŽIV asmenys	Asmenys, atvykę iš šalių, kuriose didelis TB paplitimas	Asmenys neturintys jokių TB rizikos veiksnių
Neseniai turėję kontaktą su sergančiuoju TB	Asmenys iš įkalinimo įstaigų, slaugos namų, benamių prieglaugų, ligoninių, sveikatos priežiūros darbuotojai	
Fibroziniai pokyčiai krūtinės ląstos rentgenogramoje, atitinkantys anksčiau buvusių tuberkuliozė	Vaikai iki 4 metų amžiaus arba kūdikiai, vaikai ir paaugliai, susidūrę su sergančiuoju aktyvia TB	
Pacientai po organų transplantacijos ir kiti imunosupresuoti pacientai (gaunantys ≥ 15 mg per parą prednizolono ne trumpiau kaip 1 mėn.)		

TST – odos tuberkulino testas; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; TB – tuberkuliozė.

Klaidingai teigiamos reakcijos gali rodyti atipinių mikobakterijų sukeltą infekciją. Klaidingai neigiamos reakcijos nustatomos mažiausiai 20 % visų asmenų, sergančių aktyvia tuberkulioze. Vieno atlikto tyrimo rezultatai parodė, jog 25 % iš 200 pacientų, sergančių aktyvia tuberkulioze, nustatyta neigiama TST reakcija atliekant su 5 TV, o 10 % TST išliko neigiamas ir naudojant 250 TV [154]. Dauguma klaidingai neigiamų tyrimų rezultatų tuberkulioze sergantiems pacientams yra susiję su bendru išsekimu ir tampa teigiami praėjus 2–3 savaitėms nuo veiksmingo gydymo pradžios. Dėl baltymų stokos sumažėja visos odos uždelsto padidėjusio jautrumo reakcijos. Sarkoidozė gali lemti klaidingai neigiamus TST rezultatus. Tarpinės virusinės infekcijos (įskaitant ŽIV-1 infekciją, kai <200 CD4+ T ląstelių/mm³),

skiepijimas gyvų virusų vakcinomis (tymų, raupų), retikuloendotelio liga ir gydymas kortikosteroidais gali sukelti klaidingai neigiamas TST reakcijas [155]. Tyrimą vertinančiojo patikimumas nustatant TST rezultatą gali skirtis iki 3 mm, todėl gali kilti tam tikrų klasifikavimo neaiškumų, jei TST yra arti ribinės vertės. TST rezultatai būna neigiami per pirmąsias 3–9 savaites nuo pradinio užsikrėtimo tuberkuliozės mikobakterijomis [156–157].

XX a. pradžioje TST pozityvumas visą gyvenimą išlikdavo dėl dažno pakartotinio TB mikobakterijų poveikio arba nuolatinio aktyvumo. Tačiau teigiamas tuberkulino testas vėl tampa neigiamas, nebent jį vėl stimuliuotų nauji TB mikobakterijų aerozolio užkratai arba besitęsianti infekcija. Vieno atlikto tyrimo rezultatai parodė, jog 8,1 % teigiamų TST tapo neigiamais, kai po metų buvo atliktas pakartotinis tyrimas [158].

ŽIV infekcijos metu tuberkulino reaktyvumas mažėja mažėjant CD4+ T ląstelių skaičiui. Viename aktyvia tuberkulioze sergančių pacientų tyrime nustatyta, kad 10 mm ar didesnė induracija, reaguojant į 5 TU, buvo nustatyta tik 60 % ŽIV infekcija sergančių asmenų ir 35 % AIDS sergančių asmenų [159]. ŽIV infekcija sergančių asmenų 5 mm induracija yra pakankama diagnozuojant LTBI ir skiriant gydymą [160–163].

Gama interferono išskyrimo testas (IGRA). Šiuo testu matuojamas šeimininko ląstelinis imunitetas į *M. tuberculosis* antigenams viso kraujo mėginiuose. Šis tyrimas padeda įveikti keletą TST trūkumų, įskaitant klaidingai teigiamus rezultatus dėl aplinkos mikobakterijų poveikio arba BCG vakcinacijos, nuo personalo priklausantį tyrimo atlikimą ir vertinimą ir to sąlygotą rodmenų kintamumą bei būtinybę apsilankyti antrą kartą, kad būtų galima įvertinti TST [164].

LTBI diagnostikai naudojami testai apibūdinti 3.11.2 lentelėje.

3.11.2 lentelė. Latentinės tuberkuliozės infekcijai naudojamų tyrimų charakteristikos [168]

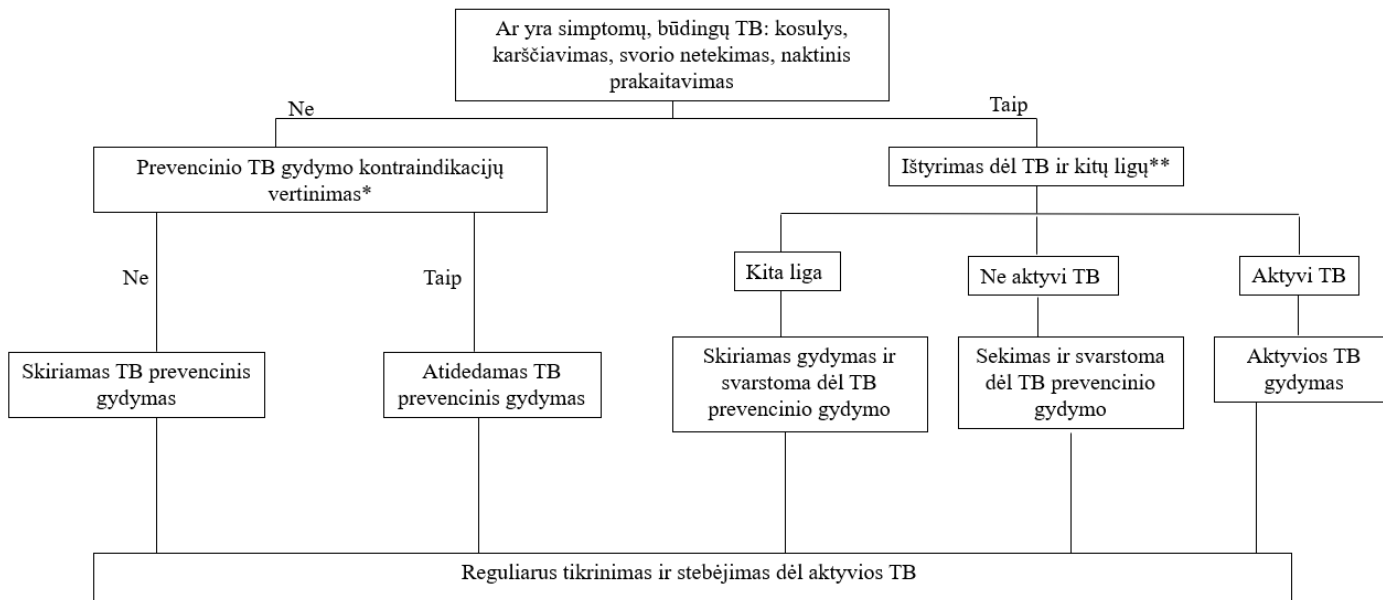
Charakteristika	Tyrimas								
	Odos testai				IGRA				
	TST	<i>Dia</i> odos testas	C-Tb odos testas	EC-testas	T-SPOT.TB	QFT-GIT	QFT-Plus	LIAISON QFT-Plus	LIOFeron TB/LTBI
Antigenas	PPD	ESAT-6 CFP-10	ESAT-6 CFP-10	ESAT-6 CFP-10	ESAT-6 CFP-10	ESAT-6 CFP-10 TB7.7 (p4)	ESAT-6 CFP-10	ESAT-6 CFP-10	ESAT-6 CFP-10 TB7.7 Ala-DH
Technologinė platforma	–	–	–	–	ELISA	ELISA	ELISA	CLIA	ELISA
Vertinamas rezultatas	Odos induracijos skersmuo	Odos induracijos skersmuo	Odos induracijos skersmuo	Odos induracijos skersmuo	IFN-gama išskiriančių T ląstelių kiekis	CD4+ T ląstelių išskiriama IFN-gama koncentracija serume	CD4+ ir CD8+ T ląstelių išskiriama IFN-gama koncentracija serume	CD4+ ir CD8+ T ląstelių išskiriama IFN-gama koncentracija serume	CD4+ ir CD8+ T ląstelių išskiriama IFN-gama koncentracija serume
Pakartotinis vizitas tyrimo įvertinimui	Taip	Taip	Taip	Taip	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Laikas iki tyrimo rezultato gavimo	48–72 val.	48–72 val.	48–72 val.	48–72 val.	16–20 val.	16–24 val.	16–24 val.	Nežinoma	16–24 val.
Rezultatų interpretavimas	Subjektyvus (priklausantis nuo vertintojo)	Subjektyvus (priklausantis nuo vertintojo)	Subjektyvus (priklausantis nuo vertintojo)	Subjektyvus (priklausantis nuo vertintojo)	Objektyvus (pagrįstas prietaisu)	Objektyvus (pagrįstas prietaisu)	Objektyvus (pagrįstas prietaisu)	Objektyvus (pagrįstas prietaisu)	Objektyvus (pagrįstas prietaisu)
Galimas klaidingai teigiamas tyrimas esant BCG vakcinacijai	Taip	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne

3.11.2 lentelės tęsinys

Charakteristika	Tyrimas								
	Odos testai				IGRA				
	TST	<i>Dia</i> odos testas	C-Tb odos testas	EC-testas	T-SPOT.TB	QFT-GIT	QFT-Plus	LIAISON QFT-Plus	LIOFeron TB/LTBI
Galimai klaidingai teigiamas tyrimas esant imunodeficitinei būklei	Didelis dažnis	Mažas dažnis	Mažas dažnis	Mažas dažnis	Mažas dažnis	Mažas dažnis	Mažas dažnis	Nežinoma	Nežinoma
Specifiškumas	62 % BCG skiepytiems, 95 % BCG neskiepytiems	98 %	99,3 %	98 %	76,2 %	99 %	95 %	Nežinoma	97 %
Jautrumas	75 %	86 %	73,9 %	86 %	83,5 %	73 %	91 %	Nežinoma	94 %
Tyrimo trūkumai	Palyginti nedidelis specifiškumas, nepakankamas jautrumas imunosupresinių asmenų ištyrimui ir reikalingi du apsilankymai klinikoje	Reikalingi du apsilankymai klinikoje	Reikalingi du apsilankymai klinikoje	Reikalingi du apsilankymai klinikoje Saugumas turi būti stebimas toliau Trūksta duomenų apie LTBI didelės rizikos grupėms ir kūdikiams	Rezultatai turėtų būti vertinami kartu su klinikinių ir kitų tyrimų rezultatais, o neigiamas rezultatas neatmeta <i>M. tuberculosis</i> infekcijos galimybės	Rezultatai turi būti vertinami kartu su asmens epidemiologi-ne anamneze, dabartine sveikatos būkle ir kitais diagnostiniais vertinimais	Rezultatai turi būti vertinami kartu su asmens epidemiologine anamneze, dabartine sveikatos būkle ir kitais diagnostiniais vertinimais	Reikia apibrėžti ribinį intervalą, pagrįstą klinikinės diagnostikos kriterijais	Rezultatai turi būti naudojami kartu su rizikos vertinimu, rentgenografija ir kitų medicininių bei diagnostinių tyrimų rezultatais

IGRA – gama interferono išskyrimo testas; IFN – interferonas.

PSO rekomenduojamas asmenų, užsikrėtusių ŽIV, ištyrimas dėl TB pateikiamas 3.12.1 schemeje [25].



3.11.1 schema. Suaugusių asmenų, užsikrėtusių ŽIV, ištyrimas dėl aktyvios TB [pagal PSO, 25]

TB – tuberkuliozė.

ŽIV užsikrėtusiems vaikams ≥ 1 metų amžiaus vertinami šie TB būdingi simptomai: kosulys, karščiavimas, prastas svorio priaugis (apibrėžiamas kaip svorio netekimas, labai mažas svoris pagal amžių (< -3 z-rodiklis), per mažas svoris (svoris pagal amžių < -2 z-rodiklis), patvirtintas svorio netekimas ($> 5\%$) nuo paskutinio apsilankymo arba augimo kreivės suplokštėjimas) ir kontaktas su aktyvia TB sergančiuoju.

* Prevenicinio TB gydymo kontraindikacijos: aktyvus hepatitas (ūminis ar lėtinis), priklausomybė nuo alkoholio.

** *GeneXpert* turėtų būti naudojamas kaip pirminis diagnostinis testas ištyrimui dėl aktyvios TB.

Europos AIDS klinikinė draugija (*angl. European AIDS Clinical society, EACS*) rekomenduoja ištyrimą dėl latentinės tuberkuliozės atlikti ŽIV infekcijos diagnozės nustatymo metu. Rekomenduojama atlikti IGRA ir (arba) TST. Jeigu atliekami abu tyrimai, ištyrimas turėtų būti pradamas atliekant IGRA, nes po TST gali būti klaidingai teigiamas IGRA rezultatas. Ištyrimą dėl LTBI rekomenduojama kartoti po kontakto su sergančiuoju TB [125].

Pagal JAV oportunistinių infekcijų suaugusiesiems rekomendacijas, visi užsikrėtę ŽIV asmenys ŽIV diagnozės nustatymo metu, nepriklausomai nuo epidemiologinės TB rizikos, turi būti tiriami dėl LTBI. Asmenims, kurių CD4+ T ląstelių skaičius $<200/\text{mm}^3$ ir neigiami diagnostiniai tyrimai dėl LTBI, nesant indikacijų pradėti empirinį LTBI gydymą (t. y. neseniai neturėjo kontakto su mikrobiologiškai patvirtintu TB atveju), turėtų būti pakartotinai tiriami dėl LTBI, kai pradama ART ir CD4+ T ląstelių skaičius pasiekia ≥ 200 ląstelių/ mm^3 dėl galimų klaidingai neigiamų rezultatų pirminio LTBI ištyrimo metu [165–168]. Kasmet atlikti tyrimus dėl LTBI, naudojant TST arba IGRA, rekomenduojama tik tiems užsikrėtusiems ŽIV asmenims, kurių LTBI tyrimai buvo neigiami ir kuriems yra didelė TB ekspozicijos rizika (pvz., įkalinimo metu, keliaujant į didelio sergamumo tuberkulioze šalį, benamystė) [165].

Britų ŽIV draugija (*angl. British HIV Association, BHIVA*) rekomenduoja tirti dėl LTBI užsikrėtusius ŽIV asmenis, atvykusius iš didelio ar vidutinio sergamumo TB šalių, įskaitant nėščias moteris, nepriklausomai nuo paciento CD4+ T ląstelių skaičiaus ir skiriamos ART. Ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas asmenims, kuriems ŽIV infekcija nustatyta pirmą kartą arba neseniai turėjusiems kontaktą su sergančiuoju TB. Ištyrimui dėl LTBI britų ŽIV draugija siūlo atlikti IGRA, o ne TST [169].

3.12. Latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymas

PSO išskiria šias latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymo gaires (3.12.1 lentelė) [25]:

- 6 mėnesių monoterapija izoniazidu suaugusiesiems ir vaikams rekomenduojama didelio ir žemo sergamumo TB šalyse. (Griežta rekomendacija, aukštos kokybės įrodymai. Egzistuojanti rekomendacija.)
- Rifampicinas ir izoniazidas kasdien 3 mėnesius turėtų būti siūlomi kaip alternatyva 6 mėnesių izoniazido monoterapijai kaip profilaktinis gydymas vaikams ir paaugliams, kurių amžius < 15 metų, šalyse, kuriose sergamumas TB yra didelis. (Griežta rekomendacija, mažai kokybiškų įrodymų. Nauja rekomendacija.)

- Rifapentinas ir izoniazidas kas savaitę 3 mėnesius gali būti siūlomi kaip alternatyva 6 mėnesių izoniazido monoterapijai kaip profilaktinis gydymas tiek suaugusiesiems, tiek vaikams šalyse, kuriose yra didelis sergamumas TB. (Sąlyginė rekomendacija, vidutinės kokybės įrodymai. Nauja rekomendacija)
- Šalyse, kuriose sergamumas tuberkulioze yra mažas, rekomenduojamos šios LTBI gydymo galimybės kaip alternatyva 6 mėnesių izoniazido monoterapijai: 9 mėnesius izoniazidu arba kassavaitinis gydymas 3 mėnesius rifapentinu ir izoniazido, arba 3–4 mėnesius izoniazidu ir rifampicinu, arba 3–4 mėnesius vien tik rifampicinu. (Griežta rekomendacija, vidutiniškai aukštos kokybės įrodymai. Esama rekomendacija.)

3.12.1 lentelė. Latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymas (PSO, 2018, ir EACS, 2021) [25, 125]

Vaistas	Dozė, 1 kg svorio*	Maksimali paros dozė	Rekomenduojama gydymo trukmė	
			PSO	EACS
Izoniazidas	5 mg	300 mg	6–9 mėn.	6–9 mėn. (9 mėn. – didelio TB paplitimo šalyse)
Rifampicinas	10 mg	600 mg	3–4 mėn.	4 mėn.
Rifabutinas**	Dozė priklausomai nuo ART	Dozė priklausomai nuo ART	–	4 mėn.
Izoniazidas ir rifampicinas	Izoniazidas –5 mg Rifampicinas –10 mg	Izoniazidas – 300 mg Rifampicinas – 600 mg	3–4 mėn.	4 mėn.
Izoniazidas ir rifabutinas	Izoniazidas – 5 mg Rifabutinas – dozė priklausomai nuo ART	Izoniazidas – 300 mg Rifabutinas –dozė priklausomai nuo ART	–	3 mėn.
Izoniazidas ir rifampicinas 2 k./sav.	–	Izoniazidas – 900 mg Rifampicinas – 600 mg	–	3 mėn.
Izoniazidas ir rifapentinas*** kas 1 savaitę	Izoniazidas: ≥ 12 m. amžiaus – 15 mg, Rifapentinas: 10–14 kg = 300 mg, 14,1–25 kg = 450 mg, 25,1–32 kg = 600 mg, 32,1–50 kg = 750 mg, > 50 kg = 900 mg	Izoniazidas – 900 mg Rifapentinas – 900 mg	3 mėn.	3 mėn.
Izoniazidas ir rifapentinas***	–	Izoniazidas – 300mg Rifapentinas – 450 mg (< 45 kg) arba 600mg (> 45 kg)	–	4 sav.

ART – antiretrovirusinė terapija; PSO – Pasaulio sveikatos organizacija; EACS – Europos AIDS klinikinė draugija.

* Dozė suaugusiems.

** Nerekomenduojamas PSO.

*** Nepatvirtintas Europos vaistų agentūros.

Europos AIDS klinikinė draugija (angl. *European AIDS Clinical Society, EACS*) rekomenduoja skirti LTBI gydymą asmenims, kurių TST > 5 mm arba teigiamas IGRA rezultatas, arba nustatytas artimas kontaktas su asmeniu, kurio teigiamas skreplių tepinėlis. Europos AIDS klinikinės draugijos rekomenduojami LTBI gydymo režimai pateikiami 3.12.1 lentelėje [125].

3.12.2 lentelėje pateikiamas skirtingų latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymo režimų, aktyvios tuberkuliozės išsivystymo rizikos ir hepatotoksiškumo palyginimas [170].

3.12.2 lentelė. Standartinės atsitiktinių efektų metaanalizės palyginimas tarp įvairių latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymo režimų veiksmingumo ir hepatotoksiškumo [170].

Intervencija	Lyginamasis	Aktyvios TB išsivystymo rizika (ŠS, 95 % PI)	Hepatotoksiškumas (ŠS, 95 % PI)
Izoniazidas, 6 mėn.	Placebo	0,61 (0,48–0,77)	0,99 (0,42–2,32)
Izoniazidas, 12–72 mėn.	Placebo	0,53 (0,41–0,69)	0,59 (0,23–1,55)
Rifampicinas, 3–4 mėn.	Placebo	0,48 (0,26–0,87)	Nevertinta
Rifampicinas ir izoniazidas 3–4 mėn.	Placebo	0,52 (0,33–0,84)	Nevertinta
Rifampicinas 3–4 mėn.	Izoniazidas, 6 mėn.	0,78 (0,41–1,46)	0,03 (0,00–0,48)
Rifampicinas ir izoniazidas 3–4 mėn.	Izoniazidas, 6 mėn.	0,89 (0,65–1,23)	0,89 (0,52–1,55)
Rifapentinas ir izoniazidas kas savaitę 3 mėn.*	Izoniazidas, 6 mėn.	1,09 (0,60–1,99)	1,00 (0,50–1,99)
Rifapentinas ir izoniazidas kas savaitę 3 mėn.	Izoniazidas, 9 mėn.	0,44 (0,18–1,07)	0,16 (0,10–0,27)

TB – tuberkuliozė; ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas.

* Įtraukti tik ŽIV užsikrėtę asmenys.

4. TYRIMO METODOLOGIJA

4.1. Tyrimo dizainas

Aktyvios tuberkuliozės (TB) paplitimo ir sergamumo dinamikos ir susijusių rizikos veiksnių užsikrėtusių ŽIV asmenų populiacijoje tyrimas. Siekiant įvertinti aktyvios tuberkuliozės (TB) paplitimo ir sergamumo dinamiką ŽIV užsikrėtusių asmenų populiacijoje Lietuvoje ir identifikuoti susijusius rizikos veiksnius, atliktas retrospektyvusis kohortinis tyrimas. Tyrimo metu peržiūrėti visi Tuberkuliozės valstybės informacinės sistemos tuberkuliozės registravimo kortelių 2008–2020 m. nuasmeninti duomenys. Į tyrimą įtraukti įtraukimo kriterijus atitinkantys asmenys.

Aktyvios TB paplitimo ir sergamumo dinamikos užsikrėtusių ŽIV asmenų populiacijoje Lietuvoje ir rizikos veiksnių tyrimo **tiriamieji:** užsikrėtę ŽIV pacientai, sirgę aktyvia TB 2008–2020 m.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Užsikrėtę ŽIV asmenys, sirgę aktyvia TB 2008–2020 m.
2. Asmenys, vyresni nei 18 m. amžiaus.
3. Nustatyta aktyvi TB pagal PSO kriterijus [126]:
 - Bakteriologiškai patvirtinta TB – tiriamojoje medžiagoje: mikroskopuojant nustatytos rūgštims atsparios bakterijos (RAB) arba išaugintos tuberkuliozės mikobakterijos (TM), arba TM patvirtinta molekulinio metodu;
 - Kliniškai patvirtinta TB: nustatyti TB būdingi klinikiniai, radiologiniai, histologiniai požymiai, bet nėra TM patvirtinimo mikrobiologiniais metodais.
4. Patvirtinta ŽIV infekcija serologiniais ir (arba) virusologiniais tyrimais.

LTBI paplitimo dažnumo ir susijusių rizikos veiksnių tyrimas. LTBI paplitimo dažnumas ir rizikos veiksniai analizuoti dviejose grupėse: užsikrėtusių ŽIV ir neužsikrėtusių ŽIV pacientų.

LTBI apibrėžimas: tai TB infekcija, kai tuberkulino ir (arba) IGRA mėginiai yra teigiami, tačiau nėra klinikinių ir radiologinių ligos simptomų, TM bakteriologiškai neaptinkama [25].

Tyrimo imties apskaičiavimas. Paplitimo tyrimui reikalingas imties dydis apskaičiuotas pagal PSO duomenis, kad 1/3 pasaulio gyventojų yra užsikrėtę LTBI [26]. Kad būtų pasiekta 80 % statistinė jėga, kai yra 95 % PI, reikalingas imties dydis buvo mažiausiai 340 ŽIV užsikrėtusiųjų ir 340 kontrolinės grupės asmenų, iš viso 680 tiriamųjų.

Imties dydžio skaičiavimai atlikti naudojant *OpenEpi*, 3 versiją.

Tyrimo vieta:

1. VUL SK Infekcinių ligų centras;
2. Respublikinės Šiaulių ligoninės Suaugusiųjų infekcinių ligų skyrius;
3. Klaipėdos universitetinės ligoninės Infekcinių ligų departamentas.

Tyrimo grupės

Paplitimo tyrime pacientai suskirstyti į dvi grupes:

- **Tyrimo atvejų grupė:** asmenys, kuriems serologinio ir (arba) virusologinio tyrimo metodais yra nustatyta ŽIV infekcija ir kurie lankosi viename iš tyrimo centrų dėl ŽIV infekcijos nuo 2012 m. sausio 1 d.
- **Tyrimo kontrolinė grupė:** asmenys, dėl kitų priežasčių ambulatoriškai stebėti ir (arba) gydyti, arba hospitalizuoti VUL SK Infekcinių ligų centre, kuriems serologinio tyrimo metu nenustatyta ŽIV infekcija. Į kontrolinę grupę taip pat įėjo asmenys, kurie ambulatoriškai stebėti ir (arba) gydyti dėl kitų priežasčių Respublikinės Šiaulių ligoninės Suaugusiųjų infekcinių ligų skyriuje ir Klaipėdos universitetinės ligoninės Infekcinių ligų departamente ir kuriems serologiniu tyrimu nenustatyta ŽIV infekcija. Tyrimo kontrolinė grupė sudaryta siekiant, kad jos narių amžius ir lytis atitiktų tyrimo atvejų grupės narių amžių ir lytį.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

Pacientų, užsikrėtusių ŽIV infekcija:

1. ŽIV infekcija patvirtinta serologiniais ir (arba) virusologiniais tyrimais;
2. amžius – 18–65 m.; lytis – vyrai ir moterys;
3. pacientas sutiko dalyvauti tyrime;
4. pacientas buvo sąmoningas, galėjo prasmingai atsakyti į klausimus ir pasirašyti informuoto asmens sutikimo formą.

Kontrolinė grupė:

1. serologiniu tyrimu neidentifikuota ŽIV infekcija;
2. amžius – 18–65 m.; lytis – vyrai ir moterys;
3. pacientas sutiko dalyvauti tyrime;
4. pacientas buvo sąmoningas, galėjo prasmingai atsakyti į klausimus ir pasirašyti informuoto asmens sutikimo formą.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

Pacientų, užsikrėtusių ŽIV infekcija:

1. nėštumas;
2. aktyvi tuberkuliozė, persirgta arba esama;
3. psichinę negalią turintys, neveiksnūs asmenys.

Kontrolinė grupė:

1. nėštumas arba kūdikio žindymas;
2. aktyvi tuberkuliozė, persirgta arba esama;
3. psichinę negalią turintys, neveiksnūs asmenys.

Klinikinių ir radiologinių simptomų ir požymių diagnostinių verčių aktyvios tuberkuliozės nustatymui užsikrėtusių ŽIV pacientų populiacijoje tyrimas.

Tyrimo vieta:

1. VUL SK Infekcinių ligų centras;
2. Respublikinės Šiaulių ligoninės Suaugusiųjų infekcinių ligų skyrius;
3. Klaipėdos universitetinės ligoninės Infekcinių ligų departamentas.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. ŽIV infekcija patvirtinta serologiniais ir (arba) virusologiniais tyrimais;
2. amžius – 18–65 m.; lytis – vyrai ir moterys;
3. pacientas sutiko dalyvauti tyrime;
4. pacientas buvo sąmoningas, galėjo prasmingai atsakyti į klausimus ir pasirašyti informuoto asmens sutikimo formą;
5. identifikuotas klinikinis (-iai) simptomas (-ai) (kosulys, trunkantis ≥ 2 savaites, svorio kritimas 6 mėnesių laikotarpiu, karščiavimas, naktinis prakaitavimas paskutinį mėnesį) ir (arba) teigiamas IGRA ir (arba) TST.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. nėštumas;
2. psichinę negalią turintys, neveiksnūs asmenys.

4.2. Įtraukimo į tyrimą procedūra

Retrospektyviojo kohortinio tyrimo metu įvertinti visų asmenų, registruotų 2008–2020 m. Tuberkuliozės valstybės informacinėje sistemoje ir atitinkančių įtraukimo kriterijus, nuasmeninti duomenys. Kadangi 1) šių tiriamųjų gydymas baigtas, nebuvo atliekama jokių papildomų procedūrų ir tiriamieji jokių nepatogumų nepatyrė; 2) tyrimo duomenys koduoti suteikiant tiriamajam numerį, gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos

komiteto (VRBTEK) leidimas tyrimą atlikti neteikiant IASF. Pagal parengtą anketą buvo surinkti ir užkoduoti kiekvieno tyrimo dalyvio demografiniai duomenys (lytis, amžius, išsilavinimas), socialiniai rodikliai (užimtumas ir nedarbas, įkalinimas, įkalinimas TB diagnozės nustatymo metu, alkoholio, tabako ir švirksčiamųjų narkotikų vartojimas), fiziniai rodikliai (ūgis, svoris) ir klinikiniai duomenys (TB nustatymo data ir ligos registravimo kategorija, nurodant jautrumą vaistams ir TB ligos lokalizaciją, užsikrėtimo tuberkulioze šaltinis, TB būdingi klinikiniai požymiai, TB klinikinė forma, TB gydymo rezultatai, ŽIV infekcijos gydymas) ir laboratorinių bei instrumentinių tyrimų (bendras kraujo tyrimas, C reaktyviojo baltymo koncentracija kraujyje, krūtinės ląstos rentgenograma, krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma; skreplių tepinėlis dėl rūgščiai atsparių bakterijų, skreplių pasėlis dėl tuberkuliozės mikobakterijų, fibrobronchoskopija, molekulinis mikobakterijų aptikimas *GeneXpert* metodu, virusinių hepatitų žymenys, CD4+ T ląstelių skaičius; ŽIV-RNR kopijų kiekis kraujyje; patvirtinančio ŽIV diagnozę tyrimo, atlikto Nacionalinėje visuomenės sveikatos priežiūros laboratorijoje, data) duomenys.

Įtraukimo į perspektyvų LTBI paplitimo tyrimą kriterijus atitinkantys asmenys buvo kviečiami dalyvauti tyrime ir pasirašyti IASF dalyvauti tyrime, jei sutinka būti tyrimo dalyviais nuo 2018 m. rugpjūčio mėn. iki 2022 m. gegužės mėn. Pagal parengtą anketą buvo surinkti kiekvieno tyrimo dalyvio demografiniai duomenys (lytis, amžius, išsilavinimas), socialiniai rodikliai (užimtumas ir nedarbas, alkoholio, tabako ir švirksčiamųjų narkotikų vartojimas, gaunama pakaitinė opioidų terapija, įkalinimas), fiziniai (ūgis, svoris) bei klinikiniai (ŽIV infekcijos nustatymo data, AIDS diagnozė ir nustatymo data, kontaktas su sergančiuoju TB, BCG vakcinacijos statusas, lėtinės ligos (registruotos TLK-10 klasifikatoriuje), ŽIV infekcijos gydymas) ir laboratorinių tyrimų duomenys (bendras kraujo tyrimas, TST, IGRA, virusinių hepatitų žymenys, CD4+ T ląstelių skaičius; ŽIV-RNR kopijų kiekis kraujyje; patvirtinančio ŽIV diagnozę tyrimo, atlikto Nacionalinėje visuomenės sveikatos priežiūros laboratorijoje, data). Visi surinkti duomenys buvo koduoti.

Įtraukimo į perspektyvų klinikinių ir radiologinių simptomų ir požymių aktyvios tuberkuliozės nustatymui tyrimą kriterijus atitinkantys asmenys nusiųsti pulmonologo konsultacijai dėl aktyvios TB patvirtinimo arba atmetimo atliekant laboratorinius ir instrumentinius (skreplių tepinėlis dėl rūgščiai atsparių bakterijų, skreplių pasėlis dėl tuberkuliozės mikobakterijų, krūtinės ląstos rentgenograma) tyrimus. Pulmonologas konsultacijos metu papildomai, pagal klinikines indikacijas bei atliktų tyrimų rezultatus, atliko krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją, fibrobronchoskopiją su bronchoalveoliniu lavažu ir molekulinį mikobakterijų aptikimą tiriamojoje medžagoje *GeneXpert* metodu.

Perspektyviojo tyrimo metu, laikantis vienodos, iš anksto išmoktos darbo metodikos, duomenis rinko šeši tyrėjai. Už tyrimo logistiką buvo atsakinga doktorantė. Ji į tyrimą įtraukė 471/834 (56,5 %) asmenis, apdorojo visų tyrimo centrų duomenis ir atliko statistinę analizę.

4.3. Laboratorinė diagnostika

LTBI nustatyti atlikti:

- IGRA tyrimas: VUL SK Infekcinių ligų centre, Respublikinės Šiaulių ligoninės Suaugusiųjų infekcinių ligų skyriuje ir Klaipėdos universitetinės ligoninės Infekcinių ligų departamente;

- TST: VUL SK Infekcinių ligų centre.

VUL SK Infekcinių ligų centre ir Respublikinės Šiaulių ligoninės Suaugusiųjų infekcinių ligų skyriuje IGRA tyrimas atliktas naudojant komercinį rinkinį *QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT; Qiagen*, Hildenas, Vokietija), Klaipėdos universitetinės ligoninės Infekcinių ligų departamente – *LIOFeron TB/LTBI (Lionex*, Braunšveigas, Vokietija) komercinį rinkinį. Tyrimas atliktas vadovaujantis gamintojų instrukcijomis; *QuantiFERON-TB Gold In-Tube test* laikytas teigiamu, kai IFN-gama $\geq 0,35$ IU/mL, *LIOFeron TB/LTBI*, kai IFN-gama $\geq 0,2$ IU/mL. TST atliktas po oda į vidinį dilbio paviršių suleidžiant 5 tuberkulino vienetų (*Tuberculin PPD, BB-NCIPD Ltd.*, Sofija, Bulgarija). Odos reakcija vertinta po 48–72 val.: ≥ 5 mm odos paraudimas vertintas kaip teigiamas tyrimo rezultatas.

4.4. Statistinė analizė

Kokybiniai nominalieji kintamieji pateikti kaip skaičius (%). Siekiant palyginti kokybinius kintamuosius grupėse naudotas chi-kvadrato ir Fišerio tikslusis testai. Kiekybinių kintamųjų vidurkiams lyginti grupėse naudotas Studento t testas, o duomenys pateikti kaip vidurkis ir standartinis nuokrypis (SN). Kai kiekybinių kintamųjų skirstinys netenkinio normaliojo pasiskirstymo sąlygų, buvo naudotas Mano ir Vitnio testas, duomenys pateikti kaip mediana su jos mažiausia ir didžiausia verte (min.; maks.). Tikrinant statistines hipotezes, skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p < 0,05$.

Vertinant retrospektyviojo kohortinio tyrimo rezultatus atlikta vienamatė logistinė regresinė analizė siekiant nustatyti nekontroliuotą (angl. *unadjusted*) ryšį tarp kintamųjų (demografinių, socialinių, fizinių, klinikinių, laboratorinių rodiklių) ir 1) vaistams atsparios TB, 2) nesėkmingo gydymo išiečių naujų TB atvejų grupėje, 3) nesėkmingo gydymo išiečių anksčiau gydytų TB atvejų grupėje ir 4) mirties atvejų. Kintamieji, kai $p < 0,20$, arba turintys žinomą klinikinę reikšmę, nors $p \geq 0,20$, įtraukti į daugianarės logistinės

regresijos analizę. Analizę kontroliuojant dėl iškraipiančių veiksnių, gauti kontroliuoti (angl. *adjusted*) veiksniai, susiję su DVA-TB ir nesėkmingo gydymo išėjimais vaistams jautrios TB ir vaistams atsparios TB pacientų grupėse.

Kappa statistinė analizė naudota kiekybiškai išreiškiant IGRA ir TST tyrimų sutapimo procentą atsižvelgiant į atsitiktinį sutapimą: kapa < 0,20 – menkas (blogas), kapa 0,21–0,40 – priimtinas, kapa 0,41–0,60 – vidutinis sutapimas, kapa 0,61–0,80 – geras ir kapa 0,81–1,00 – labai geras sutapimas [171]. Vienamatė logistinės regresijos analizė atlikta siekiant nustatyti nekontroliuotą (angl. *unadjusted*) ryšį tarp kintamųjų (demografinių, klinikinių, laboratorinių rodiklių) ir LTBI tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse. Kintamieji įtraukti į daigianarės logistinės regresijos analizę, jei $p < 0,10$ gauta bet kurioje taikant vienamatę logistinę analizę, išskyrus 1) hepatito C koinfekciją – dėl glaudaus ryšio su ŠN vartojimu, ir 2) CD4+ T ląstelių skaičių – tyrimas atliktas tik užsikrėtusiems ŽIV infekcija asmenims. Analizę kontroliuojant dėl iškraipiančių veiksnių, gauti kontroliuoti (angl. *adjusted*) veiksniai, susiję su LTBI.

4.5. Biomedicininų tyrimų etika

Tyrimas buvo atliktas laikantis Lietuvos biomedicininų tyrimų etikos įstatymo ir Helsinkio deklaracijos [172–173]. Tyrimui atlikti buvo gauti VRBTEK leidimai (Nr. 2019/12-1167-658, Nr. 2020/6-1240-723). Visi perspektyviojo tyrimo dalyviai pasirašė IASF.

4.6. Tyrimo finansavimas

Tyrimas atliktas gavus finansinę Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Doktorantūros skyriaus paramą ir Vakarų ir Rytų Europos iniciatyvinės partnerystės ŽIV, virusinių hepatitų ir TB (angl. *Western-Eastern European partnership initiative on HIV, viral hepatitis and TB, WEEPI*) fondo paramą, konkurso būdu laimėjus finansavimą vykdyti projektą „Run-up to programmatic management of latent tuberculosis infection in HIV-infected people in Lithuania“.

5. TYRIMO REZULTATAI

5.1. Aktyvios tuberkuliozės paplitimo ir sergamumo dinamika užsikrėtusių ŽIV asmenų populiacijoje Lietuvoje ir susiję rizikos veiksniai

Užsikrėtusių ŽIV asmenų, sirgusių aktyvia tuberkulioze, demografinės, socialinės ir klinikinės charakteristikos

Iš bendro 3431 užsikrėtusių ŽIV asmenų skaičiaus Lietuvoje 2020 m. pabaigoje [9], 2008–2020 m. Tuberkuliozės valstybės informacinėje sistemoje buvo užregistruoti 345 aktyvios tuberkuliozės (TB) atvejai 311 pacientų (9,1 %). Visi atvejai buvo įtraukti į retrospektyvųjį kohortinį tyrimą. Visi pacientai buvo kaukazietiškos rasės, 251 (80,7 %) vyriškosios lyties, amžiaus mediana – 40 metų (tarpkvartilinis diapazonas, IQR, 35–45). Retrospektyviojo kohortinio tyrimo pacientų demografinės, socialinės ir klinikinės charakteristikos pateikiamos 5.1.1 ir 5.1.2 lentelėse.

5.1.1 lentelė. Užsikrėtusių ŽIV asmenų, sirgusių aktyvia tuberkulioze 2008–2020 m., demografinės ir socialinės charakteristikos (n = 311)

Kintamasis	n	N	%
Lytis			
Vyras	251	311	80,7
Moteris	60	311	19,3
Amžius, metais			
18-24	5	311	1,6
25-34	71	311	22,8
35-49	187	311	60,1
≥50	48	311	15,4
Gyvenamoji vieta			
Miestas	260	309	84,1
Kaimas	49	309	15,9
Predisponuojantys veiksniai			
Benamystė	26	300	8,7
Bedarbystė	254	304	83,6
Įkalinimas	120	192	62,5
Dabartinis	52	120	43,3
Buvęs	68	120	56,7
Rūkymas	255	305	83,6
Švirkščiamųjų narkotikų vartojimas	155	307	50,5
Priklausomybė nuo alkoholio	107	307	34,9
Kontaktas su sergančiuoju aktyvia TB	66	270	24,4
Užsikrėtimo ŽIV būdas			

5.1.1 lentelės tęsinys

Kintamasis	n	N	%
Švirkščiamųjų narkotikų vartojimas	161	300	53,7
Heteroseksualus	117	300	39,0
Homoseksualus	1	300	0,3
Nežinomas	21	300	7,0
ŽIV diagnozės laikas			
Iki TB diagnozės nustatymo*	181	267	67,8
TB diagnozės nustatymo metu	86	267	32,2
HCV koinfekcija	179	273	65,6
HBV koinfekcija	5	222	2,3
TB atvejo kategorija			
Naujas	239	311	76,8
Anksčiau gydytas	72	311	23,2
Ligos atkrytis	41	72	56,9
Nesėkmingas gydymas	8	72	11,1
Nutrauktas gydymas	23	72	31,9

TB – tuberkuliozė; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; HCV – hepatito C virusas; HBV – hepatito B virusas; * Laiko iki TB diagnozės nustatymo mediana buvo aštuoneri metai (tarpkvartilinis diapazonas 4–12).

5.1.2 lentelė. Užsikrėtusių ŽIV asmenų, sirgusių aktyvia TB 2008–2020 m., klinikinės charakteristikos (n = 311)

Kintamasis	Nauji TB atvejai		Anksčiau gydyti TB atvejai		P-vertė
	N	%	N	%	
TB forma					
Kvėpavimo organų TB	205/239	85,8	95/106	89,6	0,15
RAB rasta	116/205	56,6	64/95	67,4	0,08
RAB nerasta	89/205	43,4	31/95	32,6	0,08
Miliarinė	30/239	12,6	7/106	6,6	0,11
Ekstrapulmoninė TB	34/239	14,2	11/106	10,4	0,36
Diagnozė pagrįsta					
Teigiama kultūra*	199/239	83,3	105/106	99,1	<0,001
RAB rasta	121/239	50,6	64/106	60,4	0,09
<i>GeneXpert</i> teigiamas**	43/146	29,5	8/13	61,5	0,03
Atsparumas vaistams					
Vaistams jautri TB	148/239	61,9	41/106	38,7	<0,001
Vaistams atspari TB	91/239	38,1	65/106	61,3	<0,001
DVA-TB	62/239	25,9	38/106	35,8	0,05

5.1.2 lentelės tęsinys

Kintamasis	Nauji TB atvejai		Anksčiau gydyti TB atvejai		P-vertė
	N	%	N	%	
YVA-TB	5/239	2,1	15/106	14,2	<0,001
Klinikiniai simptomai					
Kosulys	160/207	77,3	31/39	79,5	0,76
Karščiavimas	148/207	71,5	25/39	64,1	0,35
Svorio kritimas	140/207	67,6	24/39	61,5	0,46
Naktinis prakaitavimas	106/207	51,2	20/39	51,3	0,99
KMI, kg/m ²					
< 18,5	22/106	20,8	0/19	0,0	0,09
18,5–24,9	73/106	68,9	17/19	89,5	
≥ 25,0	11/106	10,4	2/19	10,5	
CD4+ T ląstelių skaičius TB nustatymo metu, ląstelės/mm ³					
< 50	28/119	23,5	1/31	3,2	0,08
50–99	19/119	16,0	5/31	16,1	
100–349	51/119	42,9	17/31	54,8	
≥ 350	21/119	17,6	8/31	25,8	
ŽIV-RNR TB diagnozės nustatymo metu, kopijos/mL					
< 200	13/85	15,3	5/17	29,4	0,09
200–999	5/85	5,9	1/17	5,9	
1000–9999	9/85	10,6	5/17	29,4	
10 000–99 999	16/85	18,8	1/17	5,9	
≥ 100 000	42/85	49,4	5/17	29,4	
Pradinis Hb, g/l					
< 100	36/134	26,9	1/26	3,8	0,01
≥ 100	98/134	73,1	25/26	96,2	0,01
Pradinis trombocitų skaičius, x10 ⁹ /l					
< 150	33/131	25,2	5/26	19,2	0,52
≥ 150	98/131	74,8	21/26	80,8	0,52
Pradinė CRB koncentracija, mg/l					
< 50	46/100	46,0	9/15	60,0	0,31
≥ 50	54/100	54,0	6/15	40,0	0,31
Gauna ART	55/171	32,1	16/41	39,0	0,41

TB – tuberkuliozė; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; DVA-TB – daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė; YVA-TB – vaistams ypač atspari tuberkuliozė; Hb – hemoglobinas; PLT – trombocitai; CRP – C reaktyvusis baltymas; KMI – kūno masės indeksas; ART – antiretrovirusinė terapija * Atsparumas vaistams nustatytas 90/239 (37,7 %) naujų ir 64/106 (60,4 %) anksčiau gydytiems atvejams; ** Atsparumas vaistams nustatytas 16/146 (10,9 %) naujų ir 4/13 (30,8 %) anksčiau gydytiems atvejams.

Didžioji dalis (83,6 %) pacientų buvo bedarbiai, 62,5 % – buvę įkalinimo įstaigoje. Rūkymas, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas (ŠNV) ir piktnaudžiavimas alkoholiu nustatyti atitinkamai 83,6 %, 50,5 % ir 34,9 % pacientų. Šešiasdešimt aštuoni procentai pacientų žinojo apie užsikrėtimą ŽIV tuberkuliozės diagnozės nustatymo metu, laiko mediana iki TB diagnozavimo buvo aštuoneri metai (IQR 4–12). Vertinant demografines bei socialines ir klinikines charakteristikas tarp lyčių, įkalinimas (71,5 % ir 20,6 %, $p < 0,001$), ŠNV (54 % ir 35,6 %, $p = 0,01$), užsikrėtimas ŽIV per ŠN (56,8 % ir 40,7 %, $p = 0,03$) ir hepatito C viruso ko-infekcija (68,5 % ir 53,7 %, $p=0,04$) buvo dažnesni tarp vyrų.

Vertinant ankstesnio TB gydymo istorijos duomenis, nustatyti 239 (69,3 %) nauji atvejai ir 106 atvejai (30,7 %) pakartotinai gydyti atvejai: 64 (61 %) atkryčio atvejai, 10 (9,5 %) nesėkmingo gydymo atvejų ir 32 (30,2 %) grįžusių po nutraukto gydymo pacientų atvejai. Lyginant naujų ir pakartotinai gydytų pacientų atvejų klinikines charakteristikas, vaistams jautri TB (61,9 % ir 38,7 %, $p < 0,001$) ir hemoglobino koncentracija < 100 g/l TB diagnozės nustatymo metu (26,9 % ir 3,8 %, $p = 0,01$) dažniau nustatyti naujais TB atvejais; tuberkuliozės mikobakterijos dažniau išaugo pasėlyje (83,3 % ir 99,1 %, $p < 0,001$) ar buvo nustatytos molekulinio metodu (*GeneXpert*) (29,5 % ir 61,5 %, $p=0,03$) dažniau pakartotinai gydytiems pacientams (5.1.2 lentelė).

Vertinant su ŽIV susijusias naujų TB atvejų klinikines charakteristikas, nustatyta, kad CD4+ T ląstelių kiekio mediana TB diagnozės metu buvo $136/\text{mm}^3$ (IQR 53–289), ŽIV-RNR kopijų skaičiaus mediana – 94 700 kop/ml (IQR 1845 – 230 000), o 15,4 % atvejų ŽIV-RNR buvo < 200 kop/ml. Trisdešimt dviems procentams TB atvejų pradėta antiretrovirusinė terapija (ART) prieš TB gydymą, laiko mediana nuo ART pradžios iki TB diagnozės nustatymo – 201 diena (IQR 47-677).

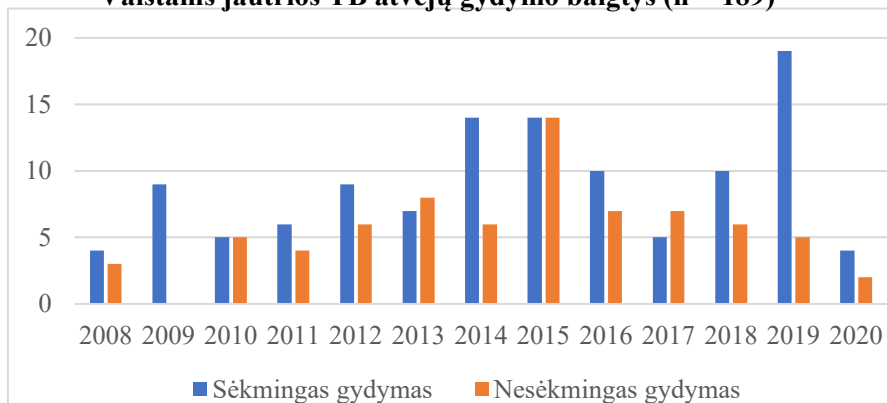
Vertinant su ŽIV susijusias pakartotinai gydytų pacientų klinikines charakteristikas, CD4+ T ląstelių kiekio mediana TB diagnozės metu buvo $197/\text{mm}^3$ (IQR 105–344), ŽIV-RNR kopijų skaičiaus mediana – 155 000 kop/ml (IQR 16 925–254 000), o 33,3 % atvejų ŽIV-RNR buvo < 200 kop/ml. 39 % atvejų pradėta ART prieš TB gydymą, laiko mediana nuo ART pradžios iki TB diagnozės nustatymo – 770 dienų (IQR 161–1814).

Iš 239 pacientų, kuriems diagnozuotas naujas TB atvejis, 28 pacientams išsivystė ligos atkrytis. Iš 72 anksčiau gydytų ligonių 6 pacientams buvo nustatytas dar vienas ligos atkrytis. Ligos atkryčių skaičius vienam pacientui buvo 0,34. Visoje tiriamoje populiacijoje laiko mediana iki pirmojo atkryčio ($n = 100$) buvo 54 mėnesiai (IQR 35–95), o iki antrojo – ($n = 6$) – 74 mėnesiai (IQR 31,5–166). Nekontroliuotas TB atkryčio šansų santykis

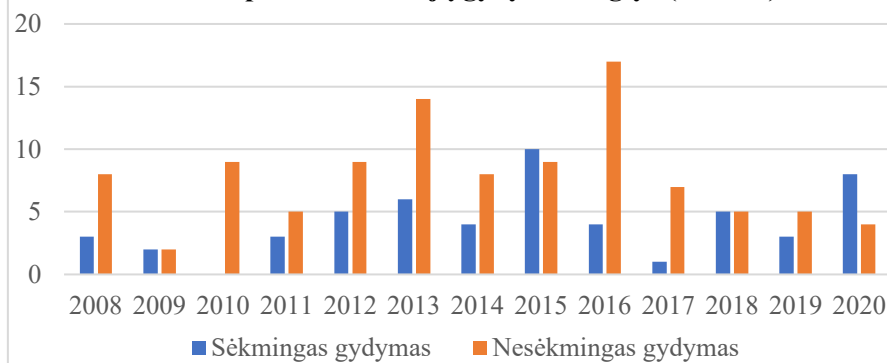
(n=311) buvo statistiškai reikšmingai susijęs su bedarbyste (ŠS 4,2; 95 % PI: 1,46–12,12; p = 0,008), rūkymu (ŠS 4,18; 95 % PI: 1,45–12,05; p = 0,008) ir vaistams atsparia TB (ŠS 2,28; 95 % PI: 1,33–3,89; p = 0,003). Naudojant daugianarę logistinę regresinę analizę (n = 298) patvirtinti tie patys TB rizikos veiksniai: bedarbystė (kŠS 4,11; 95 % PI: 1,40–12,03; p = 0,01), rūkymas (kŠS 3,69; 95 % PI: 1,26–10,83; p = 0,02) ir vaistams atspari TB (kŠS 2,13; 95 % PI: 1,22–3,73; p = 0,01).

116 (61,4 %) vaistams jautrios TB atvejų ir 54 (34,6 %) vaistams atsparios TB atvejais gydymo baigtis buvo sėkminga (5.1.1 schema).

Vaistams jautrios TB atvejų gydymo baigtys (n = 189)



Vaistams atsparios TB atvejų gydymo baigtys (n = 156)



Gydymo baigtis (n = 189)	n	%
Sėkmingas gydymas	116	61,4
Išgydytas	103	54,5
Gydymas baigtas	3	6,9
Nesėkmingas gydymas	73	38,6
Gydymo nesėkmė	4	2,1
Mirė	33	17,5
Nutrauktas gydymas	28	14,8
Rezultatas nevertinamas	8	4,2

Gydymo baigtis (n = 156)	n	%
Sėkmingas gydymas	54	34,6
Išgydytas	45	28,8
Gydymas baigtas	9	5,8
Nesėkmingas gydymas	102	65,4
Gydymo nesėkmė	0	0
Mirė	49	31,4
Nutrauktas gydymas	40	25,6
Rezultatas nevertinamas	13	8,3

5.1.1 schema. TB gydymo baigčių dinamika tarp ŽIV užsikrėtusiųjų Lietuvoje (n = 345)

TB – tuberkuliozė; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas.

Aktyvios tuberkuliozės paplitimo ir sergamumo dinamika užsikrėtusių ŽIV asmenų populiacijoje Lietuvoje

2008-2020 m. Tuberkuliozės valstybės informacinėje sistemoje buvo užregistruoti 345 aktyvios tuberkuliozės (TB) atvejai 311 užsikrėtusių ŽIV pacientų (9,1 %). Daugiausiai TB atvejų nustatyta Vilniaus apskrityje (33,9 %), mažiau – Klaipėdos (26,1 %), Kauno (10,7 %), Šiaulių (5,2 %) ir Panevėžio (5 %) apskrityse (5.1.3 lentelė).

5.1.3 lentelė. TB atvejų tarp užsikrėtusiųjų ŽIV ir bendrojoje populiacijoje Lietuvoje pasiskirstymas pagal apskritis 2008–2020 m. [9]

	Apskritis					Lietuva
	Vilniaus	Klaipėdos	Šiaulių	Kauno	Panevėžio	
TB atvejai tarp užsikrėtusiųjų ŽIV, n (%)	117 (33,9)	90 (26,1)	28 (5,2)	37 (10,7)	17 (5,0)	345 (100,0)
TB atvejai Lietuvoje, n (%)	4417 (21,5)	2520 (12,3)	2120 (10,3)	3796 (18,5)	1725 (8,4)	20528 (100,0)

TB – tuberkuliozė; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas.

Vertinant visų – naujų ir anksčiau gydytų – sergančiųjų tuberkulioze užsikrėtusiųjų ŽIV dinamiką, matyti, kad nuo 2012 m. sergančiųjų tuberkulioze skaičius didėjo, 2017-2018 m. santykinai stabilizavosi, tačiau 2019 m. vėl buvo atvejų skaičiaus pakilimas – 32 atvejai. Didžiausias aktyvios TB atvejų skaičius buvo 2015 m. – 47 atvejai, iš kurių 60 % sudarė nauji atvejai. Atitinkamai kito vaistams atsparios tuberkuliozės atvejų skaičius: vaistams atsparios tuberkuliozės atvejų dalis nemažėjo ir didžiausią dalį sudarė 2020 m. – 66,7 % (5.1.4 lentelė).

5.1.4 lentelė. Aktyvios tuberkuliozės atvejai užsikrėtusių ŽIV asmenų populiacijoje Lietuvoje 2008–2020 m. [9]

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Visi aktyvios TB atvejai tarp užsikrėtusiųjų ŽIV, n	18	13	19	18	29	35	32	47	38	20	26	32	18
Nauji TB atvejai tarp užsikrėtusiųjų ŽIV, n (%)	14 (77,8)	12 (92,0)	13 (68,4)	15 (83,3)	25 (86,2)	27 (77,1)	23 (71,9)	32 (68,1)	23 (60,5)	8 (40,0)	14 (53,8)	20 (62,5)	13 (72,2)
Anksčiau gydyti nuo TB pacientų atvejai tarp užsikrėtusiųjų ŽIV, n (%)	4 (22,2)	1 (8,0)	6 (31,6)	3 (16,7)	4 (13,8)	8 (22,9)	9 (28,1)	15 (31,9)	15 (39,5)	12 (60,0)	12 (46,2)	12 (37,5)	5 (27,8)
Vaistams jautrios TB atvejai tarp užsikrėtusiųjų ŽIV, n (%)	7 (38,9)	9 (69,2)	10 (52,6)	10 (55,6)	15 (51,7)	15 (42,9)	20 (62,5)	28 (59,6)	17 (44,7)	12 (60,0)	16 (61,5)	24 (75,0)	6 (33,3)
Vaistams atsparios TB atvejai tarp užsikrėtusiųjų ŽIV, n (%)	11 (61,1)	4 (30,8)	9 (47,4)	8 (44,4)	14 (48,3)	20 (57,1)	12 (37,5)	19 (40,4)	21 (55,3)	8 (40,0)	10 (38,5)	8 (25,0)	12 (66,7)
Bendras (kumuliacinis) užsikrėtusiųjų ŽIV skaičius, n [34]	1401	1581	1734	1900	2060	2237	2378	2535	2749	3012	3172	3323	3431

TB – tuberkuliozė; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas.

Rizikos veiksniai, susiję su vaistams atsparia tuberkulioze

Siekiant nustatyti ryšį tarp vaistams atsparios TB ir naujų bei anksčiau gydytų TB sergančių pacientų atvejų demografinių bei socialinių ir klinikinių veiksnių, atlikta vienamatė ir daugianarė logistinės regresijos analizė.

Naudojant vienamatę logistinės regresijos naujų TB atvejų analizę ($n = 237$), paaiškėjo, kad įkalinimas (ŠS 3,28; 95 % PI: 1,44–7,46; $p = 0,01$), ŠNV (ŠS 1,89; 95 % PI: 1,07–3,36; $p = 0,03$) ir ŽIV užsikrėtimo per ŠNV (ŠS 2,31; 95 % PI: 1,27–4,18; $p = 0,01$) buvo susiję su vaistams atsparia TB.

Naudojant vienamatę logistinės regresijos anksčiau gydytų nuo TB pacientų atvejų analizę ($n = 104$), atskleista, kad įkalinimas (ŠS 3,50; 95 % PI: 1,09–11,29; $p = 0,04$), ŠNV (ŠS 2,99; 95 % PI: 1,35–6,65; $p = 0,01$) ir nutrauktas TB gydymas (ŠS 3,67; 95 % PI: 1,39–9,64; $p = 0,008$) turėjo ryšį su vaistams atsparia TB.

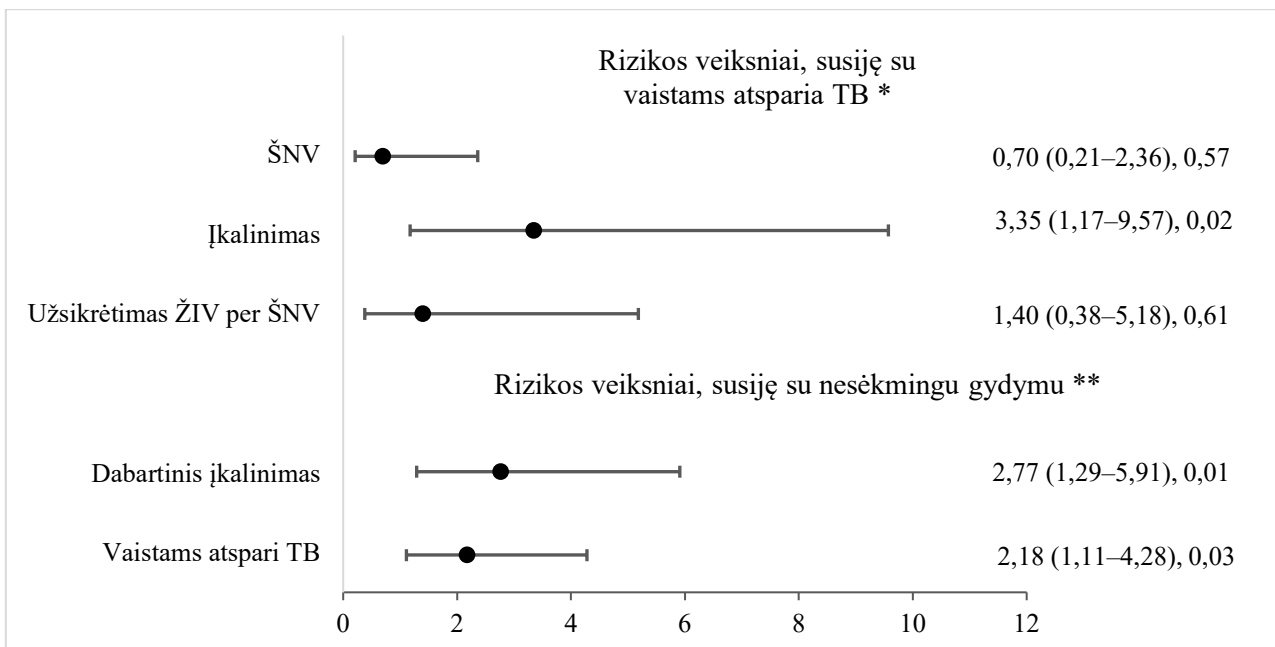
5.1.2 ir 5.1.3 schemose pavaizduotas galutinis daugianarės logistinės regresijos analizės modelis: įkalinimas buvo vienintelis veiksnys, susijęs su vaistams atsparia TB tarp naujų ir anksčiau gydytų TB atvejų.

Rizikos veiksniai, susiję su nesėkmingu tuberkuliozės gydymu

125/239 (52,3 %) TB naujai užsikrėtusių pacientų ir 45/106 (42,5 %) anksčiau gydytų nuo TB pacientų, užsikrėtusių ŽIV, gydymo rezultatai buvo nesėkmingi.

Taikant vienamatę logistinės regresijos naujų TB atvejų analizę, paaiškėjo, kad įkalinimas (ŠS 2,59; 95 % PI: 1,3–5,19; $p = 0,01$) ir vaistams atspari TB buvo susiję su nesėkmingu gydymu (ŠS 2,49; 95 % PI: 1,45–4,24; $p = 0,001$). Dabartinis įkalinimas buvo nesėkmingo gydymo rizikos veiksnys (ŠS 2,65; 95 % PI: 1,26–5,57; $p = 0,01$). Daugianarė logistinės regresijos analizė atskleidė, kad dabartinis įkalinimas (kŠS 2,77; 95 % PI: 1,29–5,91, $p = 0,01$) ir vaistams atspari TB (kŠS 2,18, 95 % PI: 1,11–4,28; $p = 0,03$) buvo nesėkmingo TB gydymo rizikos veiksniai (5.1.2 schema).

Vienamatė anksčiau gydytų nuo TB pacientų logistinės regresijos analizė parodė, kad moteriškoji lytis (ŠS 5,27; 95 % PI: 1,12–24,86; $p = 0,04$), benamystė (ŠS 8,41; 95 % PI 1,02–69,21; $p = 0,048$), piktnaudžiavimas alkoholiu (ŠS 2,57; 95 % PI: 1,12–5,91; $p = 0,03$), vaistams atspari TB (ŠS 4,2; 95 % PI: 1,83–9,63; $p = 0,001$) ir TB gydymo nutraukimas (ŠS 6,20; 95 % PI: 2,07–18,54; $p = 0,001$) buvo susiję su didesne nesėkmingo TB gydymo rizika. Naudojant daugianarę logistinės regresijos analizę, nutatyta, kad moteriškoji lytis (kŠS 11,93; 95 % PI: 1,86–76,69; $p = 0,01$), piktnaudžiavimas alkoholiu (kŠS 3,17; 95 % PI: 1,05–9,58; $p = 0,04$) ir vaistams atspari TB (kŠS 4,83; 95 % PI: 1,53–15,28; $p = 0,01$) buvo susiję su nesėkmingu gydymu (5.1.3 schema).

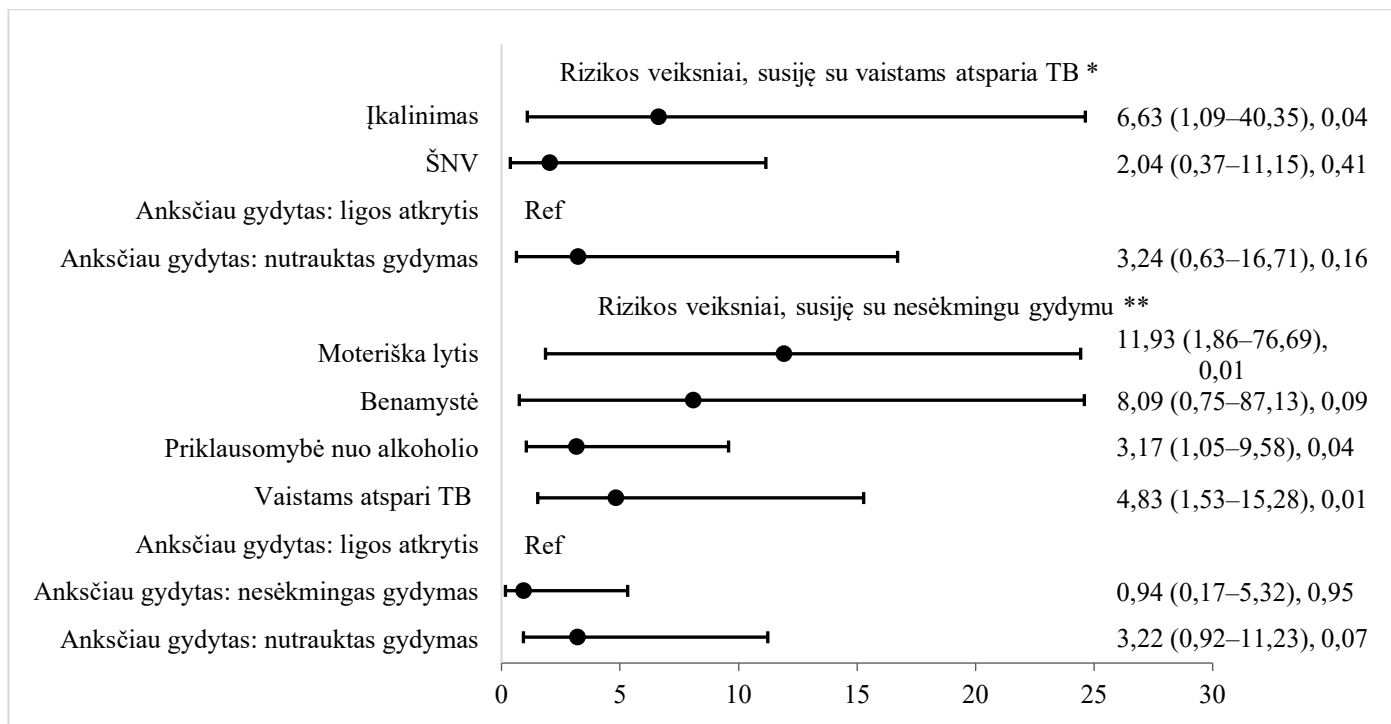


5.1.2 schema. Veiksnių, susijusių su vaistams atsparia tuberkulioze ir nesėkmingu gydymu tarp naujų tuberkuliozės atvejų, nustatytų užsikrėtusiems ŽIV asmenims Lietuvoje 2008–2020 m., daugianarė logistinė regresija (n = 239)

TB – tuberkuliozė; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; ŠNV – švirškčiamųjų narkotikų vartojimas; PI – pasikliautinis intervalas.

* Įtraukti 148 atvejai, 91 atvejis neįtrauktas dėl duomenų trūkumo. Daugianario modelio aprašymas: N = 148, LR $\chi^2 = 9,76$, df = 3, p = 0,021, Hosmerio ir Lemeshow $\chi^2 = 0,98$, df = 3, p = 0,806, Nagelkerke'ės R² = 0,09.

** Įtraukti 154 atvejai, 85 atvejai neįtraukti. Daugianario modelio aprašymas: N=154, LR $\chi^2 = 11,99$, df = 2, p = 0,002, Hosmerio ir Lemeshow $\chi^2 = 0$, df = 2, p = 1, Nagelkerke'ės R² = 0,1.



5.1.3 schema. Veiksnių, susijusių su vaistams atsparia tuberkulioze ir nesėkmingu gydymu asmenų, anksčiau gydytų nuo tuberkuliozės, nustatytų ŽIV užsikrėtusiems Lietuvoje 2008–2020 m., daugianarė logistinė regresija (n = 106)

TB – tuberkuliozė; ŽIV – žmogaus imunodeficitą virusas; ŠNV – švirksčiamųjų narkotikų vartojimas; PI – pasikliautinis intervalas.

* Įtraukti 49 atvejai, 57 atvejais neįtrauktas dėl duomenų trūkumo. Daugianario modelio aprašymas: N = 49, LR $\chi^2 = 18,82$, df = 3, p < 0,001, Hosmerio ir Lemeshow $\chi^2 = 0,33$, df = 3, p = 0,427, Nagelkerke'ės $R^2 = 0,43$.

** Įtraukta 90 atvejų, 16 atvejų neįtraukta. Daugianario modelio aprašymas: N = 90, LR $\chi^2 = 32,54$, df = 6, p < 0,001, Hosmerio ir Lemeshow $\chi^2 = 8,05$, df = 8, p = 0,429, Nagelkerke'ės $R^2 = 0,41$.

Rizikos veiksniai, susiję su mirtingumu

Nagrinėjama laikotarpiu iš 311 pacientų mirė 79 (25,4 %) pacientai: 62/239 (25,9 %) nauji pacientai ir 17/72 (23,6 %) anksčiau gydytų pacientų.

Demografinės, socialinės ir klinikinės charakteristikos, įskaitant TB epizodų skaičių ir jų ryšį su mirtimi, įvertinti taikant vienamatę ir daugianarę logistinės regresijos analizę. Nekontroliuotas mirties šansų santykis ($n = 311$) buvo kur kas didesnis tarp piktnaudžiaujančiųjų alkoholiu (ŠS 2,11; 95 % PI: 1,25–3,58; $p = 0,005$), pacientų, kurių hemoglobino koncentracija < 100 g/l TB diagnozės metu (ŠS 2,73; 95 % PI: 1,23–6,07; $p = 0,014$) ir pacientų, kuriems nustatyta vaistams atspari TB (ŠS 2,02; 95 % PI: 1,2–3,39; $p = 0,008$). Daugianarė logistinės regresijos analizė ($n = 149$) patvirtino tuos pačius rizikos veiksnius: vaistams atspari TB (kŠS 2,70; 95 % PI: 1,19–6,10; $p = 0,02$), piktnaudžiavimas alkoholiu (kŠS 2,36; 95 % PI: 1,06–5,23; $p = 0,04$) ir hemoglobino koncentracija < 100 g/l (kŠS 2,81; 95 % PI: 1,17–6,75; $p = 0,02$).

5.2. Latentinės tuberkuliozės infekcijos paplitimas tarp užsikrėtusių ŽIV pacientų, palyginimas su neužsikrėtusiųjų ŽIV grupe ir susiję rizikos veiksniai

Užsikrėtusių ŽIV ir neužsikrėtusių ŽIV asmenų, tirtų dėl LTBI, demografinės, socialinės ir klinikinės charakteristikos

Į perspektyvųjį tyrimą įtraukti 834 pacientai: 391 užsikrėtęs ŽIV ir 443 neužsikrėtę ŽIV. Visi užsikrėtę ŽIV pacientai buvo kaukazietiško gymio, 272 (69,8 %) vyriškosios lyties, o amžiaus mediana – 41 metai (IQR 36–48). Visi neužsikrėtę ŽIV pacientai buvo kaukazietiško gymio, 290 (65,5 %) vyriškosios lyties, o amžiaus mediana buvo 43 metai (IQR 36–50). Demografinės ir klinikinės tyrimo dalyvių charakteristikos pateikiamos 5.2.1 lentelėje

5.2.1 lentelė. Užsikrėtusiųjų ŽIV ir neužsikrėtusiųjų ŽIV demografinės, socialinės ir klinikinės charakteristikos pagal LTBI statusą (n = 834)

Kintamasis		Užsikrėtusieji ŽIV (n = 391)				Neužsikrėtusieji ŽIV (n = 443)			
		LTBI (n = 80), n (%)	Ne LTBI (n = 311), n (%)	ŠS (95 % PI)	P-reiškė	LTBI (n = 68), n (%)	Ne LTBI (n = 375), n (%)	ŠS (95 % PI)	P-reiškė
Lytis	Vyras	58 (72,5)	215 (69,1)	1,18 (0,68–2,03)	0,559	46 (67,7)	244 (65,1)	1,12 (0,65–1,95)	0,681
	Moteris	22 (27,5)	96 (30,9)			22 (32,3)	131 (34,9)		
Amžius	≤ 40 metų	43 (53,8)	147 (47,3)	1,30 (0,79–2,12)	0,301	31 (45,6)	151 (40,3)	1,24 (0,74–2,09)	0,412
	> 40 metų	37 (46,2)	164 (52,7)			37 (54,4)	224 (59,7)		
Išsilavinimas	Ne aukštasis	74 (92,5)	235 (75,6)	3,99 (1,67–9,53)	0,002	45 (66,2)	253 (67,5)	0,94 (0,55–1,63)	0,835
	Aukštasis	6 (7,5)	76 (24,4)			23 (33,8)	122 (32,5)		
Bedarbystė	Taip	46 (57,5)	103 (33,1)	2,73 (1,65–4,51)	< 0,001	9 (13,2)	52 (13,9)	0,95 (0,44–2,03)	0,889
	Ne	34 (42,5)	208 (66,9)			59 (86,8)	323 (86,1)		
Kontaktas su sirgusiuoju aktyvia TB	Taip	12 (15)	43 (13,8)	1,10 (0,55–2,20)	0,788	12 (17,6)	23 (6,1)	3,28 (1,54–6,96)	0,002
	Ne arba nežinoma	68 (85)	268 (86,2)			56 (82,4)	352 (93,9)		
Įkalinimas anamnezėje	Taip	51 (63,8)	91 (29,3)	4,25 (2,53–7,13)	< 0,001	13 (19,1)	30 (8)	2,72 (1,34–5,53)	0,006
	Ne	29 (36,2)	220 (70,7)			55 (80,9)	345 (92)		
BCG vakcinacija	Taip	73 (91,3)	279 (89,7)	1,20 (0,51–2,82)	0,682	64 (94,1)	356 (95,2)	0,81 (0,27–2,47)	0,710
	Ne	7 (8,7)	32 (10,3)			4 (5,9)	18 (4,8)		
Anti-HCV rasti (n = 556)	Taip	55 (79,7)	96 (37,6)	6,01 (3,22–11,23)	< 0,001	22 (50)	86 (45,7)	1,19 (0,61–2,29)	0,611
	Ne	14 (20,3)	159 (62,4)			22 (50)	102 (54,3)		
HBsAg rasta (n = 487)	Taip	3 (4,6)	9 (3,8)	1,22 (0,32–4,62)	0,775	2 (7,1)	27 (16,9)	0,38 (0,08–1,68)	0,200
	Ne	62 (95,4)	226 (96,2)			26 (92,9)	132 (83,1)		
Rūkymas	Taip	65 (81,2)	179 (57,6)	3,20 (1,75–5,85)	< 0,001	24 (35,3)	125 (33,3)	1,09 (0,63–1,88)	0,753
	Ne	15 (18,8)	132 (42,4)			44 (64,7)	250 (66,7)		
Švirksčiamųjų narkotikų vartojimas	Yra vartojęs	55 (68,8)	100 (32,2)	4,71 (2,77–8,00)	< 0,001	11 (16,2)	27 (7,2)	2,49 (1,17–5,29)	0,018
	Nevartojęs	25 (31,2)	212 (67,8)			57 (83,8)	348 (92,8)		
Priklausomybė nuo alkoholio	Taip	6 (7,5)	25 (8)	0,93 (0,37–2,34)	0,874	4 (5,9)	14 (3,7)	1,61 (0,51–5,05)	0,413
	Ne	74 (92,5)	286 (92)			64 (94,1)	361 (96,3)		
KMI, kg/m ²	< 18,5	2 (2,5)	11 (3,5)	0,70 (0,15–3,22)	0,646	2 (2,9)	6 (1,6)	1,86 (0,37–9,43)	0,452
	≥ 18,5	78 (97,5)	300 (96,5)			66 (97,1)	369 (98,4)		

5.2.1 lentelės tęsinys

Kintamasis		Užsikrėtusieji ŽIV (n = 391)				Neužsikrėtusieji ŽIV (n = 443)			
		LTBI (n = 80), n (%)	Ne LTBI (n = 311), n (%)	ŠS (95 % PI)	P-reikšmė	LTBI (n = 68), n (%)	Ne LTBI (n = 375), n (%)	ŠS (95 % PI)	P-reikšmė
CD4 skaičius ŽIV diagnozės nustatymo metu, ląstelės/mm ³ (n = 366)	≤ 350	28 (39,4)				–	–	–	–
	>350	43 (60,6)	114 (38,6)	2,44 (1,43–4,14)	0,001				
CD4 skaičius IGRA/TST atlikimo metu, ląstelės/mm ³ (n = 385)	≤ 350	20 (25)	114 (37,4)						
	> 350	60 (75)	191 (62,6)	1,79 (1,03–3,12)	0,040				
ŽIV-RNR ŽIV diagnozės nustatymo metu, kopijos/ml (n = 338)	< 200	8 (12,1)	24 (8,8)			–	–	–	–
	> 200	58 (87,9)	248 (91,2)	0,70 (0,30–1,64)	0,414				
ŽIV-RNR IGRA/TST nustatymo metu, kopijos/ml (n = 380)	< 200	46 (57,5)	183 (61)						
	≥ 200	34 (42,5)	117 (39)	1,16 (0,70–1,91)	0,570	–	–	–	–
Gavo ART, (n = 381)	Taip	49 (61,3)	201 (66,8)	0,79 (0,47–1,31)	0,356	–	–	–	–
	Ne	31 (38,7)	100 (33,2)						

ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; LTBI – latentinė tuberkuliozės infekcija; ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; TB – tuberkuliozė; BCG – *Bacillus Calmette et Guerin* vakcina; HCV – hepatito C virusas; HBsAg – hepatito B paviršinis antigenas; IGRA – gama interferono išskyrimo testas; RNR – ribonukleino rūgštis; ART – antiretrovirusinė terapija.

Septyniasdešimt devyni procentai užsikrėtusiųjų ŽIV nebuvo įgiję aukštojo išsilavinimo, 38,1 % buvo bedarbiai ir 36,3 % – buvę įkalinimo įstaigoje. Keturiolika procentų jų praeityje turėjo kontaktą su aktyvia tuberkulioze sergančiu asmeniu, o 90,0 % buvo skiepyti BCG vakcina. Rūkymas, ŠNV ir piktnaudžiavimas alkoholiu nustatyti atitinkamai 62,4 %, 39,4 % ir 7,9 % dalyvių. Hepatitas C nustatytas 46,6 % užsikrėtusiųjų ŽIV; 98,1 % jų vartojo švirksčiamuosius narkotikus.

Šešiasdešimt septyni ir trys dešimtosios procento neužsikrėtusiųjų ŽIV nebuvo įgiję aukštojo išsilavinimo, 13,8 % buvo bedarbiai ir 9,7 % – buvę įkalinimo įstaigoje. 7,9 % praeityje turėjo kontaktą su aktyvia tuberkulioze sergančiu asmeniu ir 95,0 % buvo skiepyti BCG vakcina. Rūkymas, ŠNV ir piktnaudžiavimas alkoholiu nustatyti atitinkamai 33,6 %, 8,6 % ir 4,1 % tyrimo dalyvių. Hepatitas C nustatytas 46,5 % neužsikrėtusiųjų ŽIV pacientų; 94,7 % iš jų vartojo švirksčiamuosius narkotikus.

Apibrėžiant su ŽIV susijusias charakteristikas, CD4+ T ląstelių kiekio mediana ŽIV nustatymo metu buvo 317 (IQR 170–508) ląstelių/mm³, o ŽIV-RNR kopijų skaičiaus mediana – 21 250 (IQR 2 978–107 000) kopijų/ml. IGRA tyrimo metu CD4+ T ląstelių kiekio mediana buvo 475 (IQR 269–673) ląstelės/mm³, ŽIV-RNR kopijų skaičiaus mediana – 39 (IQR 0–9893) kopijos/ml, o 60,4 % pacientų viruso kiekis buvo < 200 kopijų/ml. 67,2 % pacientų IGRA tyrimo metu gavo ART, vidutinė ART vartojimo trukmė buvo 35,2 (IQR 0,3–62,8) mėnesio.

CD4+ T ląstelių skaičiaus mediana IGRA ir (arba) TST tyrimo metu Klaipėdos infekcinių ligų centre buvo mažesnė nei Vilniaus: 343 (IQR 182–561) ląstelės/mm³, palyginti su 496 (IQR 287–674) ląstelėmis/mm³, p < 0,001, ir palyginti su Šiaulių – 343 (IQR 182–561) ląstelės/mm³ ir 617 (386–799) ląstelių/mm³, p < 0,001 (5.2.2 lentelė).

5.2.2 lentelė. LTBI paplitimas ir susiję veiksniai tyrimo centruose

Tyrimo centras	Vilnius	Šiauliai	Klaipėda	P reikšmė
Sergamumo TB rodiklis 100 000 gyventojų pagal apskritis 2019–2021 m. [9]	17,7–20,6	33,5–37,7	23,4–38,1	–
Įtraukti ŽIV užsikrėtę pacientai	N = 258	N = 59	N = 74	–
- CD4 ląstelių skaičiaus mediana IGRA/TST atlikimo metu, ląstelės/mm ³ (IQR)	495 (287–674)	617 (386–799)	343 (182–561)	< 0,001*
Įtraukti neužsikrėtę ŽIV pacientai	N = 213	N = 120	N = 110	–
IGRA tyrimo tipas	<i>QuantiFERON-TB Gold In-Tube</i>	<i>QuantiFERON-TB Gold In-Tube</i>	<i>LIOFeron TB/LTBI</i>	–
IGRA ir (arba) TST teigiamumas, n (%)				
- Užsikrėtę ŽIV pacientai	59 (22,9 %)	–	–	0,08**
- Neužsikrėtę ŽIV pacientai	35 (16,4 %)	–	–	
IGRA teigiamumas, n (%)				
- Užsikrėtę ŽIV pacientai	49 (19,1 %)	15 (25,4 %)	6 (8,1 %)	0,03*
- Neužsikrėtę ŽIV pacientai	16 (8,8 %)	15 (12,5 %)	18 (12,8 %)	0,44*
TST teigiamumas, n (%)				
- Užsikrėtę ŽIV pacientai	22/243 (9,1 %)	–	–	0,30**
- Neužsikrėtę ŽIV pacientai	24/198 (12,1 %)	–	–	
Kappa IGRA/TST (95 % PI)				
- Užsikrėtę ŽIV pacientai	0,28 (0,12–0,43)	–	–	–
- Neužsikrėtę ŽIV pacientai	0,15 (–0,03–0,33)	–	–	–
Teigiamumo dažnis: IGRA vs. TST				
- Užsikrėtę ŽIV pacientai	19,1 % vs. 9,1 %	–	–	0,001**
- Neužsikrėtę ŽIV pacientai	8,8 % vs. 12,1 %	–	–	0,21**

* Vilniaus ir Šiaulių tyrimo centrai vs. Klaipėdos centras.

** ŽIV užsikrėtusieji vs. ŽIV neužsikrėtusieji. TB – tuberkuliozė; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; IGRA – gama interferono išskyrimo testas; TST – tuberkulino odos testas; PI – pasikliautinis intervalas.

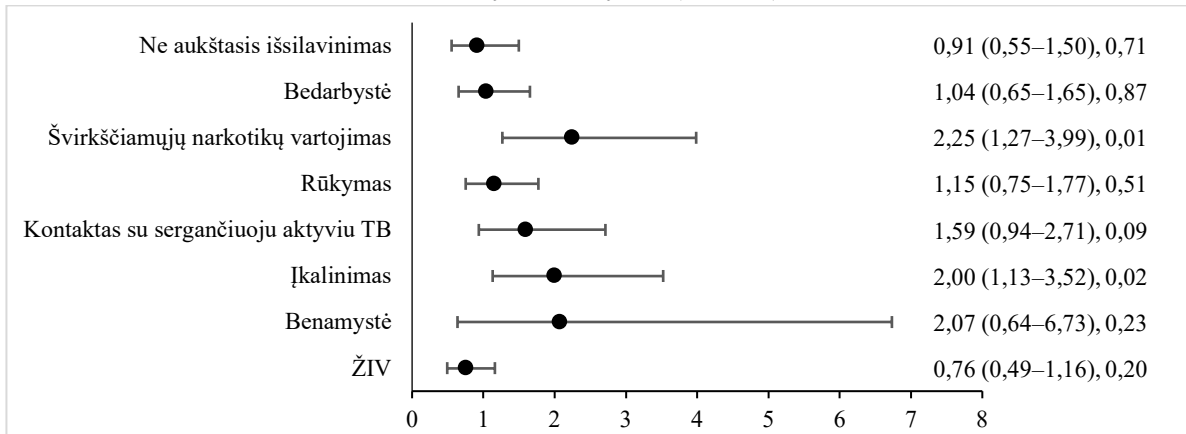
Latentinės tuberkuliozės infekcijos paplitimas tarp užsikrėtusių ŽIV pacientų ir palyginimas su neužsikrėtusiųjų ŽIV grupe

Latentinė tuberkuliozės infekcija, apibrėžta teigiamu IGRA ir/ arba TST, nustatyta 20,5 % užsikrėtusiųjų ŽIV. Latentinės tuberkuliozės infekcijos, apibrėžtos teigiamu IGRA ir (arba) TST, paplitimas tarp užsikrėtusiųjų ŽIV buvo didesnis, palyginti su neužsikrėtusiųjų ŽIV populiacija: 20,5 % ir 15,3 % (ŠS 1,42; 95 % PI: 1,02–2,03; $p = 0,04$). QFT-GIT testas atliktas 649 pacientams Vilniuje ir Šiauliuose: 316 užsikrėtusiųjų ŽIV asmenų ir 333 neužsikrėtusiems ŽIV asmenims. Teigiamas QFT-GIT buvo nustatytas 64 (20,3 %) užsikrėtusiems ŽIV. Neinfekuotų ŽIV asmenų grupėje teigiamas QFT-GIT nustatytas 31 (9,3 %) atveju. LIOFeron TB/LTBI Klaipėdoje atliktas 184 dalyviams: 74 užsikrėtusiems ŽIV ir 110 neužsikrėtusiųjų ŽIV asmenų. Teigiamas LIOFeron TB/LTBI nustatytas 6 iš 74 (8,1 %) užsikrėtusiųjų ŽIV asmenų ir 18 iš 110 (12,8 %) neužsikrėtusiųjų ŽIV asmenų. Vilniuje TST atliktas 254 užsikrėtusiems ŽIV ir 201 neužsikrėtusiems ŽIV tiriamajam. Teigiamas TST nustatytas 22/243 (9,1 %) užsikrėtusiems ŽIV asmenims ir 24/198 (12,1 %) neužsikrėtusiems ŽIV asmenims ($p = 0,30$).

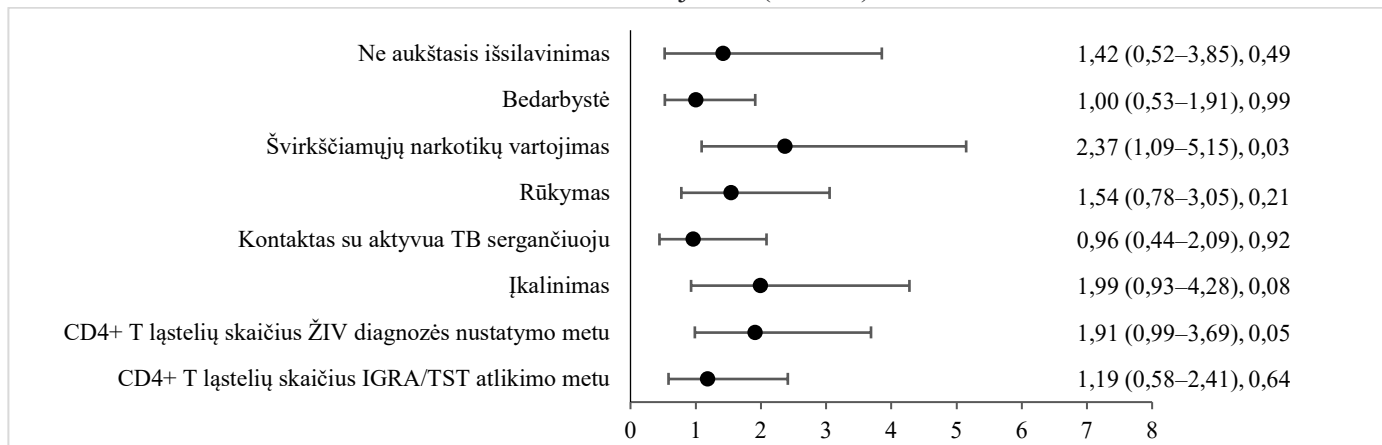
Veiksniai, susiję su latentinės tuberkuliozės infekcija tarp užsikrėtusiųjų ŽIV

Siekiant nustatyti ryšį tarp LTBI ir demografinių, socialinių bei klinikinių požymių užsikrėtusiųjų ŽIV populiacijoje, atlikta vienamatis (5.2.1 lentelė) ir daugianarė logistinės regresijos analizė (5.2.1 schema).

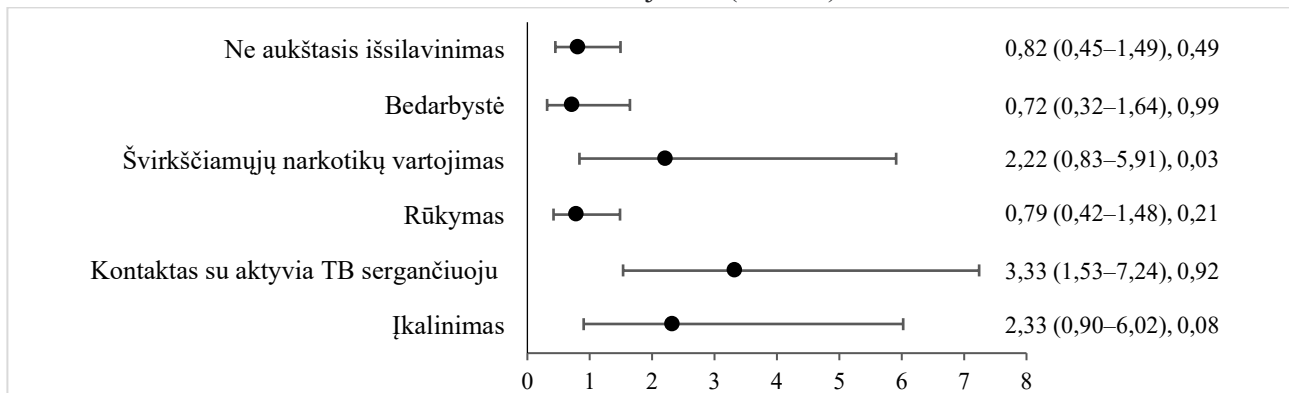
Visi tyrimo dalyviai (n = 834)



Užsikrėtusieji ŽIV (n = 363)



Neužsikrėtusieji ŽIV (n = 443)



5.2.1 schema. Veiksnių, susijusių su LTBI, daugianarės logistinės regresijos analizė

TB – tuberkuliozė; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; IGRA – gama interferono išskyrimo testas; TST – tuberkulino odos testas.

Naudojant vienamats logistinės regresijos analizę nustatyta, kad žemesnis nei aukštasis išsilavinimas (ŠS 3,99; 95 % PI: 1,67–9,53; $p = 0,002$), ŠNV (ŠS 4,71; 95 % PI: 2,77–8; $p < 0,001$), hepatito C koinfekcija (ŠS 6,01; 95 % PI: 3,22–11,23; $p < 0,001$), įkalinimas (ŠS 4,25; 95 % PI: 2,53–7,13; $p < 0,001$), rūkymas (ŠS 3,2; 95 % PI: 1,75–11,23; $p < 0,80$); (ŠS 2,73; 95 % PI: 1,65–4,51; $p < 0,001$) ir CD4+ T ląstelių kiekis > 350 ląstelių/mm³ ŽIV diagnozavimo metu (ŠS 22,44; 95 % PI: 1,43–4,14; $p = 0,001$) buvo susiję su LTBI (5.1.1 lentelė). ŠNV (kŠS 2,37; 95 % PI 1,09–5,15; $p = 0,029$) buvo vienintelis reikšmingas ryšys su LTBI, nustatytas naudojant daugianarę logistinės regresijos analizę (5.2.1 schema).

Veiksniai, susiję su latentine tuberkuliozės infekcija tarp visų tiriamųjų asmenų

Ryšys tarp LTBI ir visos populiacijos demografinių, socialinių ir klinikinių charakteristikų buvo įvertintas atliekant vienamatę ir daugianarę logistinės regresijos analizę.

Naudojant vienamatę logistinės regresijos analizę nustatytas žemesnio nei aukštojo išsilavinimo (ŠS 1,66; 95 % PI: 1,07–2,57; $p = 0,02$), bedarbystės (ŠS 2,02; 95 % PI: 1,39–2,95; $p < 0,001$), kontakto su sergančiuoju aktyvia TB (ŠS 1,82; 95 % PI: 1,10–3,01, $p = 0,02$), įkalinimo (ŠS 3,55; 95 % PI: 2,43–5,19, $p < 0,001$), hepatito C (ŠS 2,92; 95 % PI: 1,28–4,52; $p < 0,001$), rūkymo (ŠS 1,89; 95 % PI: 1,32–2,72; $p = 0,001$), ŠNV (ŠS 3,57; 95 % PI: 2,45–5,21; $p < 0,001$) ir benamystės (ŠS 4,09, 95 % PI: 1,36–12,36; $p = 0,01$) ryšys su LTBI.

Naudojant daugianarę logistinės regresijos analizę atskleista, kad ŠNV (kŠS 2,25; 95 % PI: 1,27–3,99; $p = 0,01$) ir įkalinimas (kŠS 1,99; 95 % PI: 1,13–3,52; $p = 0,02$) buvo LTBI rizikos veiksniai (5.2.1 schema).

Veiksniai, susiję su latentine tuberkuliozės infekcija tarp neužsikrėtusiųjų ŽIV

Ryšys tarp LTBI ir demografinių bei socialinių ir klinikinių charakteristikų ŽIV neužsikrėtusiems vertintas taikant vienamats logistinės regresijos analizę (5.2.1 lentelė) ir daugianarės logistinės regresijos analizę (5.2.1 schema).

Taikant vienamats logistinės regresijos analizę nustatyta, kad įkalinimas (ŠS 2,72; 95 % PI: 1,34–5,53; $p = 0,006$), ŠNV (ŠS 2,49; 95 % PI: 1,17–5,29; $p = 0,018$) ir kontaktas su sergančiuoju aktyvia TB 28 (ŠS 3,33; 95 % PI: 1,54–6,96; $p = 0,002$) buvo susiję su LTBI (5.2.1 lentelė). Atliekant daugianarės logistinės regresijos analizę, vienintelis nustatytas reikšmingas

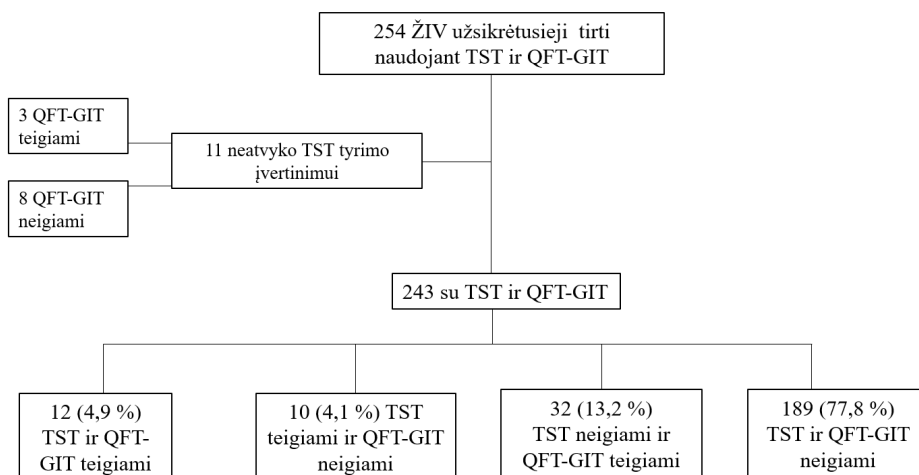
LTBI rizikos veiksnys – kontaktas su aktyvia TB sergančiu asmeniu anamnezėje (kŠS 3,33; 95 % PI: 1,53–7,24; $p = 0,002$) (5.2.1 schema).

5.3. Užsikrėtusiems ŽIV asmenims naudotų diagnostinių tyrimų – gama interferono išskyrimo testo ir tuberkulino odos testo – charakteristikos. Latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostikos strategijos optimizavimas

Perspektyviojo tyrimo metu latentinė tuberkuliozės infekcija teigiamu IGRA tyrimu nustatyta 70 iš 391 užsikrėtusiojo ŽIV (17,9 %). Pacientų, kuriems rastas teigiamas IGRA, CD4+ T ląstelių skaičiaus mediana buvo 584 (IQR 347–739) ląstelės/mm³, o kurių neigiamas – 463 (IQR 266–655) ($p = 0,01$). Užsikrėtusiems ŽIV teigiamas IGRA dažniau nustatytas Respublikinės Šiaulių ligoninės Suaugusiųjų infekcinių ligų skyriuje (25,4 %), palyginti su teigiamais IGRA testais, nustatytais VUL SK Infekcinių ligų centre (19,1 %) ir Klaipėdos universitetinės ligoninės Infekcinių ligų departamente (8,1 %) ($p = 0,03$). Atitinkamai didžiausia CD4+ T ląstelių skaičiaus mediana IGRA atlikimo metu buvo Respublikinės Šiaulių ligoninės Suaugusiųjų infekcinių ligų skyriuje (617/mm³, IQR 386–799), palyginti su nustatyta VUL SK Infekcinių ligų centre (495/mm³, IQR 287–674) ir Klaipėdos universitetinės ligoninės Infekcinių ligų departamente (343/mm³, IQR 182–561) (5.2.2 lentelė).

Latentinė tuberkuliozės infekcija teigiamu TST identifikuota 22 iš 243 užsikrėtusiųjų ŽIV (9,1 %). Pacientų, kuriems nustatytas teigiamas TST, CD4+ T ląstelių skaičiaus mediana buvo 686 (IQR 496–858) ląstelės/mm³, o kurių neigiamas – 484 (IQR 267–665) ląstelės/mm³ ($p < 0,001$).

TST atliktas 254 užsikrėtusiems ŽIV asmenims. Iš jų 11 (4,3 %) asmenų neatvyko tyrimo įvertinimui. Nevertinant tų asmenų, kurie neatvyko TST įvertinimui, gauti ir įvertinti 243 pacientų, užsikrėtusių ŽIV, TST ir QFT-GIT, rezultatai. Iš jų 189 (77,8 %) asmenims gauti neigiami TST ir QFT-GIT rezultatai, o 12 (4,9 %) gauti teigiami TST ir QFT-GIT rezultatai (5.3.1 schema).



5.3.1 schema. Pacientų, užsikrėtusių ŽIV ir tirtų dėl LTBI, naudojant IGRA ir TST, rezultatai

ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; QFT-GIT – Quantiferon-TB Gold in-Tube; TST – odos tuberkulino testas.

Bendras QFT-GIT ir TST sutapimo procentas (teigiami ir neigiami rezultatai) buvo priimtinas: kapa = 0,23 (95 % PI 0,09–0,34). Užsikrėtusiųjų ŽIV QFT-GIT ir TST tyrimų sutapimo procentas buvo priimtinas (kapa = 0,28, 95 % PI 0,12–0,43) (5.3.1 lentelė).

5.3.1 lentelė. QFT-GIT and TST (≥ 5 mm) sutapimas

Rezultatai	ŽIV užsikrėtusieji	ŽIV neužsikrėtusieji
Teigiamas TST ir teigiamas QFT-GIT	12	5
Neigiamas TST ir neigiamas QFT-GIT	189	161
Neigiamas TST ir teigiamas QFT-GIT	32	13
Teigiamas TST ir neigiamas QFT-GIT	10	19
Kappa (95 % PI)	0,28 (0,12–0,43)	0,15 (–0,03–0,33)
Visi	243 (11 pacientų neatvyko TST įvertinimui)	198 (3 pacientai neatvyko TST įvertinimui)

ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; QFT-GIT – *Quantiferon-TB Gold in-Tube*; TST – tuberkulino odos testas; kapa – Koheno kapa koeficientas; PI – pasikliautinis intervalas.

Vertinant CD4 ląstelių skaičius (< 200 ir $\geq 200/\text{mm}^3$) ir IGRA bei TST ryšį nustatyta, kad dažniau teigiamas IGRA ir teigiamas TST buvo

pacientams, kurių $CD4 \geq 200/mm^3$, nors statistiškai patikimas ryšys nepatvirtintas (5.3.2 ir 5.3.3 lentelės). Pacientų, kuriems LTBI nustatyta teigiamu TST, $CD4$ ląstelių skaičiaus mediana (686 ląstelės/ mm^3 , IQR $496-858$) buvo didesnė, palyginti su pacientų, kuriems LTBI diagnozuota teigiamu IGRA (584 ląstelės/ mm^3 , IQR $347-739$) ($p = 0,04$).

5.3.2 lentelė. $CD4+$ T ląstelių skaičiaus ir IGRA verčių skirtumai tarp užsikrėtusiųjų ŽIV

	$CD4 < 200/mm^3$	$CD4 \geq 200/mm^3$	P reikšmė	$CD4$ mediana, mm^3 (IQR)	P reikšmė
Pacientai, tirti dėl LTBI atliekant IGRA, n (%)	63 (16,1)	328 (83,9)	–	477 (270–673)	–
Teigiamas IGRA, n (%)	9/63 (14,3)	61/328 (18,6)	0,41	584 (347–739)	0,01
Neigiamas IGRA, n (%)	54/63 (85,7)	267/328 (81,4)		463 (266–655)	

LTBI – latentinė tuberkuliozės infekcija; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; IGRA – gama interferono išskyrimo testas.

5.3.3 lentelė. $CD4+$ T ląstelių skaičiaus ir TST verčių skirtumai tarp užsikrėtusiųjų ŽIV

	$CD4 < 200/mm^3$	$CD4 \geq 200/mm^3$	P reikšmė	$CD4$ mediana, mm^3 (IQR)	P reikšmė
Pacientai, tirti dėl LTBI atliekant TST, n (%)	37 (15,2)	206 (84,8)	–	498 (281–678)	–
Teigiamas TST, n (%)	1/37 (2,7)	21/206 (10,2)	0,14	686 (496–858)	< 0,001
Neigiamas TST, n (%)	36/37 (97,3)	185/206 (89,8)		484 (267–665)	

LTBI – latentinė tuberkuliozės infekcija; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; TST – tuberkulino odos testas.

Perspektyviojo tyrimo rezultatai parodė, kad TST nėra priimtinas tyrimas LTBI diagnozuoti tarp užsikrėtusiųjų ŽIV Lietuvoje dėl mažesnio tyrimo jautrumo pacientams, kurių $CD4+$ T ląstelių skaičius yra mažas. TST taikymo galimybes taip pat riboja tuberkulino saugojimo reikalavimai, pakartotinio vizito būtinybė tyrimo įvertinimui ir dalinis (95,7 %) rezultatų įvertinimas mūsų tyrime dėl pacientų neatvykimo rezultato įvertinimui.

5.4. Klinikinių ir radiologinių simptomų ir požymių diagnostinės vertės aktyvios tuberkuliozės nustatymui ir aktyvios tuberkuliozės diagnostikos algoritmas ŽIV užsikrėtusių pacientų populiacijoje

Ištyrimui dėl aktyvios TB atrinkti 84 užsikrėtę ŽIV pacientai: 70 (83,3 %) nustatytas teigiamas IGRA, 10 (11,9 %) – teigiamas TST, 4 (4,8 %) – kliniškinis (-iai) simptomas (-ai). Jie nusiūsti pulmonologo konsultacijai dėl aktyvios TB patvirtinimo arba atmetimo laboratoriniais ir instrumentiniais tyrimais (5.4.1 lentelė). Aktyvi TB diagnozuota 3 iš 84 (3,6 %) pacientų (5.4.2 lentelė).

5.4.1 lentelė. Klinikiniai ir radiologiniai užsikrėtusiųjų ŽIV, tirtų dėl aktyvios TB, simptomai ir požymiai

	Pacientų, atrinktų ištirti dėl aktyvios TB, simptomai (-ai) ir (arba) požymiai (-iai), n (%)	Pacientų, kuriems nustatyta aktyvi TB, simptomai (-ai) ir (arba) požymiai (-iai), n (%)
Klinikinis (-iai) simptomas (-ai)	4/84 (4,8)	2/3 (66,7)
Teigiamas IGRA	70/84 (83,3)	2/3 (66,7)
Klinikinis (-iai) simptomas (-ai) ir teigiamas IGRA	3/84 (3,6)	2/3 (66,7)
Radiologiniai* aktyvios TB požymiai	3/84 (3,6)	3/3 (100)
Aktyvios TB klinikinis (-iai) simptomas (-ai), teigiamas IGRA ir radiologiniai* aktyvios TB požymiai	1/84 (1,2)	1/3 (33,3)

* 84 pacientams atlikta krūtinės ląstos rentgenograma, 2 pacientams – krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma.

Tiriamuoju laikotarpiu nustatyti trys aktyvios TB atvejai užsikrėtusiems ŽIV asmenims (5.4.2 lentelė).

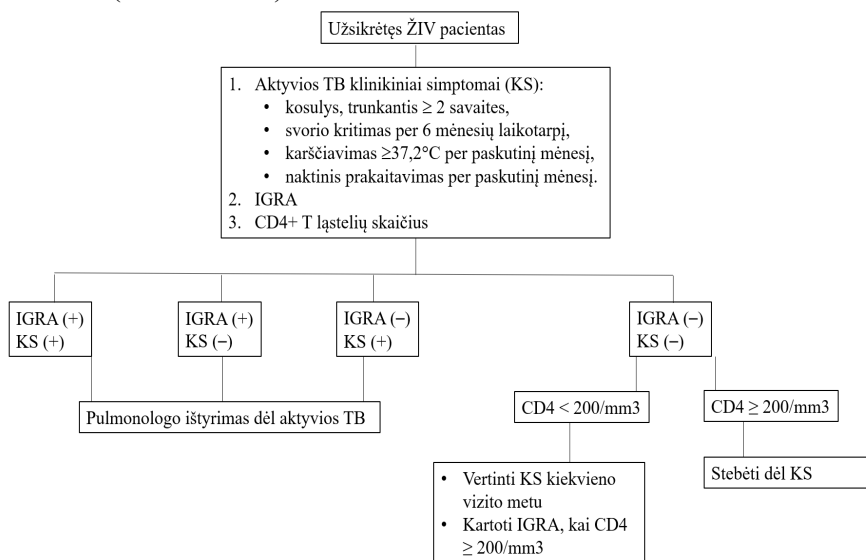
5.4.2 lentelė. Perspektyviojo tyrimo laikotarpiu nustatyti aktyvios tuberkuliozės atvejai užsikrėtusiems ŽIV ir jų klinikinės charakteristikos

Amžius, m.	Lytis	CD4+ T ląstelių skaičius įtraukimo metu, mm ³	Gauna ART	Ištyrimas dėl LTBI		Įvertinimas dėl aktyvios TB				
				IGRA	TST	Klinikiniai simptomai	Krūtinės ląstos rentgenograma	Krūtinės ląstos KT	Skreplių pasėlis	<i>GeneXpert MTB/RIF</i> iš BAL
43	Vyras	187	Taip	Teigiamas (<i>QuantiFERON-TB Gold In-Tube</i>)	Neigiamas	Kosulys	Be pakitimų	Daugybiniai kalcifikuoti židiniai plaučiuose (dešinėje labiau nei kairėje), RS6 netaisyklingos formos židynys su pleuros deformacija ir smaigaliais – stebėti dinamiką po 3–6 mėnesių	Neigiamas	Teigiamas
47	Moteris	267	Taip	Neigiamas (<i>LIOFeron TB/LTBI</i>)	–	Kosulys, svorio kritimas	Abipusiai infiltraciniai pakitimai	–	Teigiamas	–
39	Vyras	287	Taip	Teigiamas (<i>QuantiFERON-TB Gold In-Tube</i>)	Neigiamas	–	Be pakitimų	Židiniai dešiniojo plaučio viršutinėje ir apatinėje skiltyse. Pavieniai židiniai kairiojo plaučio apatinėje skiltyje	Teigiamas	Teigiamas

LTBI – latentinė tuberkuliozės infekcija; ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas; ART – antiretrovirusinė terapija; TB – tuberkuliozė; IGRA – gama interferono išskyrimo testas; TST – odos tuberkulino testas; BAL – bronchoalveolinis lavažas.

Atsižvelgiant į tyrimo laikotarpį nustatytą mažą aktyvios TB atvejų skaičių, nedidelę tyrimo galią ir diagnostinių verčių rezultatų atsitiktinumą, klinikinių simptomų ir radiologinių simptomų ir požymių diagnostinės vertės nebuvo skaičiuotos.

Visi trys klinikiniai ir radiologiniai simptomai ir požymiai nustatyti tik vienam pacientui, kuriam diagnozuota aktyvi TB (radiologiniai TB požymiai identifikuoti kompiuterinėje tomogramoje). Todėl užsikrėtusio ŽIV paciento ištyrimas dėl aktyvios TB turėtų būti sudedamasis vertinant klinikinius simptomus, IGRA tyrimą ir CD4+ T ląstelių skaičių. Pacientai, kuriems nustatomi aktyvios TB klinikiniai simptomai ir (arba) teigiamas IGRA, turėtų būti siunčiami pulmonologui ištirti dėl aktyvios TB. Pacientams, kuriems aktyvios TB klinikinių simptomų nėra ir IGRA yra neigiamas, vertinti CD4+ T ląstelių skaičių. Esant $CD4 \geq 200/mm^3$, vertinti aktyvios TB klinikinius simptomus kiekvieno planinio apsilankymo metu. Esant $CD4 < 200/mm^3$, rekomenduojame vertinti aktyvios TB klinikinius simptomus kiekvieno planinio apsilankymo metu ir kartoti IGRA tyrimą, esant $CD4 \geq 200/mm^3$ (5.4.1 schema).



5.4.1 schema. Rekomenduojamas ištyrimas dėl aktyvios TB užsikrėtusiems ŽIV asmenims Lietuvoje

5.5. Ištyrimo dėl latentinės ir aktyvios tuberkuliozės infekcijos programos efektyvumo, priimtimumo ir įvykdomumo ŽIV užsikrėtusiųjų populiacijoje įvertinimas

Perspektyviojo tyrimo metu IGRA pasiūlytas ir atliktas 391 pacientui. Visi (100 %) pacientai, kuriems pasiūlytas ištyrimas dėl LTBI atliekant IGRA, sutiko su IGRA atlikimu (5.5.1 lentelė). Teigiamo IGRA tyrimo dažnis buvo 17,9

% tarp užsikrėtusiųjų ŽIV ir 11,1 % tarp neužsikrėtusiųjų ŽIV, $p = 0,01$. IGRA tyrimo atsakas buvo 100 %. Vertinant didelį teigiamo IGRA tyrimo dažnį tarp užsikrėtusiųjų ŽIV, mažesnę klaidingai neigiamo rezultato riziką bei teigiamą pacientų požiūrį į tyrimą (visi pacientai sutiko atlikti IGRA), ištyrimo dėl LTBI programa atliekant IGRA yra efektyvi, priimtina ir įvykdoma.

5.5.1 lentelė. Užsikrėtusiųjų ŽIV ištyrimas dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos tyrimo centruose

	Vilnius	Klaipėda	Šiauliai	Iš viso
IGRA				
Tyrimas pasiūlytas, n	258	74	59	391
Tyrimas atliktas, n (%)	258 (100)	74 (100)	59 (100)	391 (100)
Tuberkulino odos testas				
Tyrimas pasiūlytas, n	254	–	–	254
Tyrimas atliktas, n (%)	254 (100)	–	–	254 (100)
Tyrimas įvertintas, n (%)	243 (95,7)	–	–	243 (95,7)
Neatvyko tyrimo įvertinimui, n (%)	11 (4,3)	–	–	11 (4,3)

IGRA – gama interferono išskyrimo testas.

TST pasiūlytas ir atliktas 254 pacientams. Visi (100 %) pacientai, kuriems pasiūlytas TST, sutiko su tyrimo atlikimu. TST įvertinimo atsakas sudarė 95,7 % (243/254) (5.6.1 lentelė). Teigiamo TST dažnis tarp užsikrėtusiųjų ŽIV buvo 8,8 %, mažesnis, palyginti su ŽIV neužsikrėtusiais (12,1 %), nors statistškai patikimo skirtumo nerasta ($p = 0,21$). Atsižvelgiant į mažesnę TST jautrumą tarp užsikrėtusiųjų ŽIV, mažesnę TST vertinimo atsaką dėl pacientų neatvykimo tyrimo įvertinimui, ištyrimas dėl LTBI naudojant TST nėra efektyvus, priimtinas ir įvykdomas užsikrėtusiems ŽIV asmenims.

Tyrimo laikotarpiu aktyvi TB nustatyta 2 iš 80 asmenų (2,5 %), kuriems diagnozuota LTBI. Vienam pacientui aktyvi TB diagnozuota įvertinus esamus aktyvios TB klinikinius simptomus ir nusiuntus pulmonologui iširti, nors IGRA buvo neigiamas. Visi pacientai, kurie siųsti pulmonologui iširti dėl aktyvios TB, nuvyko ir buvo konsultuoti pulmonologo. Atsižvelgiant į tai, kad teigiamas IGRA tyrimo rezultatas gali būti klaidingai neigiamas imuniteto deficitą turintiems pacientams, ištyrimo dėl aktyvios TB programos veiksmingumui yra svarbus aktyvios TB klinikinių simptomų vertinimas. Vertinant aukštą ištyrimo dėl aktyvios TB atsaką (100 %), ištyrimas dėl aktyvios TB naudojant IGRA, tikrinant dėl aktyvios TB klinikinių simptomų ir siunčiant pulmonologui iširti, yra priimtinas ir įvykdomas užsikrėtusiems ŽIV pacientams.

6. TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS

Disertacinio darbo retrospektyvusis tyrimas, kuriame nagrinėti Tuberkuliozės valstybės informacinėje sistemoje 2008–2020 m. registruoti aktyvios TB atvejai užsikrėtusiems ŽIV asmenims, parodė, kad beveik kas dešimtam užsikrėtusiajam ŽIV (9,1 %) diagnozuota aktyvi TB. Apskaičiuoti tuberkuliozės paplitimą tarp ŽIV užsikrėtusiųjų buvo sudėtinga, nes trūko duomenų, iš kurių būtų galima nustatyti tikrąjį gyvų užsikrėtusiųjų ŽIV pacientų skaičių, todėl naudotas suminis (kumuliacinis) užsikrėtusiųjų skaičius. Duomenys, gauti iš Higienos instituto, Nacionalinio visuomenės sveikatos centro, Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro apie užsikrėtusiųjų ŽIV mirčių skaičių, buvo prieštaringi. Tai buvo pagrindinė kliūtis, trukdanti apibrėžti aktyvios tuberkuliozės paplitimą tarp užsikrėtusiųjų ŽIV asmenų Lietuvoje.

2012–2016 m. buvo naujų TB atvejų tarp užsikrėtusiųjų ŽIV daugėjimas, kuris nuo 2017 m. santykinai stabilizavosi, o 2019 m. buvo naujas pakilimas. Europos regione 2011–2020 m. sergamumas TB mažėjo vidutiniškai po 5,2 %, 2019 ir 2020 m. – 6,4 %, ir šis mažėjimas buvo didesnis, palyginti su pasauliniu (1,9 %) ir greičiausias iš visų pasaulio regionų [7, 174]. Lietuvoje 2011–2020 m. sergamumas TB mažėjo kasmet vidutiniškai 8,6 %. Dalinis sergamumo TB dinamikos nesutapimas tarp užsikrėtusiųjų ŽIV, palyginti su bendra populiacija, galėtų būti susijęs su dažnai vėlyva ŽIV diagnostika, uždelstu užsikrėtusiųjų ŽIV asmenų kreipimusi į gydymo įstaigą, pačių pacientų ŽIV infekcijos diagnozės ignoravimu, pavėluota TB diagnostika, naujų ŽIV infekcijos atvejų skaičiaus didėjimu. Tai atspindi ir retrospektyviojo tyrimo rezultatai: 68 % pacientų žinojo apie užsikrėtimą ŽIV tuberkuliozės diagnozės nustatymo metu, laiko mediana iki TB diagnozės nustatymo buvo aštuoneri metai, ir tik 32,2 % TB diagnozavimo metu gavo ART. Europos regione 2007–2016 m. taip pat vyko ŽIV infekcijos paplitimo augimas nuo 4 % 2007 m. iki 12 % 2016 m. [7]. 2020 m. buvo matyti didelis TB atvejų skaičiaus tarp užsikrėtusiųjų ŽIV sumažėjimas, palyginti su 2019 m. (18 atvejų 2020 m. ir 32 atvejai 2019 m.). Šiuo laikotarpiu pasaulyje fiksuotas TB atvejų sumažėjimas 18 %, Europos regione – 24 %, Lietuvoje – 1058 atvejai 2019 m. ir 726 atvejai 2020 m. [7, 9]. Šiuos pokyčius galima paaiškinti neigiamu COVID-19 pandemijos ir su ja susijusių apribojimų poveikiu TB diagnostikai. Vertinant TB atvejus tarp užsikrėtusiųjų ŽIV pagal Lietuvos apskritis 2008–2020 m., daugiausia TB atvejų nustatyta Vilniaus (33,9 %) ir Klaipėdos (26,1 %) apskrityse. Atitinkamai šiuo laikotarpiu daugiausia TB atvejų Lietuvoje fiksuota Vilniaus (21,5 %) ir Kauno (18,5 %) apskrityse. Geografinį sergamumo skirtumą tarp ŽIV užsikrėtusiųjų ir

neužsikrėtusiųjų galėjo lemti didesnis ŽIV infekcijos atvejų skaičius Vilniaus ir Klaipėdos apskrityse, palyginti su Kauno apskritimi.

Retrospektyviojo tyrimo laikotarpiu sėkmingo TB gydymo baigties dažnis tarp vaistams jautrios ir vaistams atsparios TB atvejų (atitinkamai 61,4 % ir 34,6 %) buvo mažas. Vaistams atsparios TB atvejai ŽIV užsikrėtusiems asmenims sudarė 38 % naujų TB atvejų ir 61 % anksčiau gydytų TB atvejų. Šie rezultatai atitinka kitų tyrimų, atliktų Rytų Europos regione, rezultatus [175–179], bet yra geresni, palyginti su kitais Europos regionais [180].

Bedarbystė, įkalinimas, piktnaudžiavimas alkoholiu ir švirškščiamųjų narkotikų vartojimas, žinomi TB rizikos veiksniai, tiriamojoje populiacijoje buvo dažni [181–186]. Keletas tyrimų nustatė, kad nedarbo lygis per TB epizodą išaugo daugiau nei du kartus [187–188]. Įkalinimas dažniausiai yra pagrindinis TB rizikos veiksnys arba papildomas TB vystymosi veiksnys kartu su kitais didelės rizikos veiksniais, pavyzdžiui, švirškščiamųjų narkotikų vartojimu ir ŽIV infekcija. Neseniai atliktas tyrimas Brazilijoje parodė, kad įkalinimas buvo pagrindinis rizikos veiksnys, nes TB rizika didėja įkalinimo laikotarpiu ir išėjus iš įkalinimo įstaigos, o po metų nuo išėjimo į laisvę TB rizika sumažėja [189]. Be to, ŽIV, HCV ir TB plitimą lemiančių veiksnių apžvalga Rytų Europoje ir Centrinėje Azijoje parodė, kad 75 % atsitiktinių TB atvejų tarp intraveninių narkotikų vartotojų buvo siejami su įkalinimu [190–192]. Šio disertacinio tyrimo rezultatai parodė, kad pacientams, sirgusiems TB pirmą kartą ir anksčiau buvusiems įkalinimo įstaigoje, buvo 2,59 karto didesnė nesėkmingo TB gydymo tikimybė; dabartinis esamas įkalinimas buvo susijęs su 2,77 didesne nesėkmingo TB gydymo tikimybe. Be to, kontroliuotas šansų santykis susirgti vaistams atsparia tuberkulioze buvo 3,35 naujiems TB užsikrėtusiems ir 6,63 anksčiau gydytiems nuo TB asmenims, kurie buvę įkalinimo įstaigoje. Tiriamuoju laikotarpiu pacientams, gydomiems įkalinimo įstaigoje, TB gydymui skirti vaistai buvo perkami centralizuotai ir jų pirkimą finansavo Lietuvos Respublikos teisingumo ministerija, o ne Sveikatos apsaugos ministerija. Tai galėjo lemti TB gydymo atidėjimą. Be to, šių pacientų stebėjimas ir TB gydymo tęsimas pasibaigus įkalinimui išlieka sunkus uždavinys Lietuvoje dėl socialinių (nestabili gyvenamoji vieta, artimųjų ir socialinių darbuotojų, užtikrinančių paciento priežiūrą, trūkumas), finansinių problemų (kelionės išlaidos į gydymo įstaigą) ir dėl TB gydymo svarbos suvokimo stokos. Mirties dėl TB rizikos veiksniai buvo vaistams atspari TB, anemija ir piktnaudžiavimas alkoholiu. Gauti rezultatai pabrėžia, kad svarbu daugiau dėmesio skirti bedarbių socialinių sąlygų gerinimui, priklausomybės nuo ŠNV ir alkoholio gydymui, šeimos bei socialinių darbuotojų įtraukimo į TB gydymą svarbą bei būtinybę tobulinti gydymo

įkalinimo įstaigose strategijas ir gerinti socialinę pagalbą įkalinimo metu ir pasibaigus jo laikui.

TB atkryčiai yra sunki užduotis eliminuojant TB visame pasaulyje. Šiame tyrime TB pasikartojimo skaičius, tenkantis vienam pacientui, buvo 0,34 ir yra panašus į pasikartojančių TB atvejų, apie kuriuos pranešta kituose tyrimuose, atliktuose skirtinguose geografiniuose regionuose [193–196]. Disertaciniame darbe išaiškinta, kad rūkymas, bedarbystė ir vaistams atspari TB yra šios ligos atkryčio rizikos veiksniai. Neseniai Kinijoje atliktas didelis daugiacentris perspektyvusis tyrimas parodė, kad pacientai, kurie toliau rūkė TB gydymo metu, patyrė didesnę TB pasikartojimo riziką ir ši rizika išliko reikšminga net ir tiems, kurie metė rūkyti [197]. Taip pat PSO publikuota sisteminė apžvalga apie TB ir tabaką pabrėžia, kad rūkymas yra vienas iš svarbiausių rizikos veiksnių, didinančių TB pasikartojimo tikimybę [198]. Ankstesni tyrimai taip pat įrodė, kad socialiniai ir ekonominiai veiksniai – mažos pajamos, bedarbystė – TB pasikartojimo riziką [199–200]. Remiantis kitų tyrimų rezultatais [193–196], vaistams atspari TB buvo susijusi su TB atkryčio rizika ir tai pabrėžia efektyvesnių TB valdymo strategijų paieškos svarbą. Ilgas laikotarpis iki TB atkryčio (54 mėnesiai iki pirmojo pasikartojimo) pabrėžia ilgescnio stebėjimo, baigus TB gydymą, poreikį. Priešingai nei kituose tyrimuose [201–203], šiame tyrime TB atkrytis nebuvo susijęs su didesne mirties rizika.

Disertaciniame darbe nustatyta, jog moteriškoji lytis, vaistams atspari TB ir piktnaudžiavimas alkoholiu buvo susiję su nesėkmingu TB gydymu asmenims, kurie jau anksčiau buvo gydyti nuo TB. Kitų mokslinių tyrimų rezultatai rodo, kad moterys dažniau sirgo sunkiomis TB formomis ir šios ligos atkryčiai joms buvo dažnesni, TB gydymo trukmė – ilgesnė [20, 191, 204–213], tačiau veiksniai, susiję su nesėkmingu gydymu, pavyzdžiui, įkalinimas ir ŠNV, išskyrus piktnaudžiavimą alkoholiu, mūsų tyrime buvo dažnesni tarp vyrų. Šiuos skirtumus galima paaiškinti elgesiu (vyrų turi daugiau socialinių kontaktų, užsiima rizikingu elgesiu) ir biologinėmis hipotezėmis (imuninis lytinių hormonų moduliuojamas atsakas ir didesnis vyrų genetinis polinkis į TB) [214–215].

LTBI paplitimas, apibrėžtas teigiamu IGRA testu ir (arba) TST, tarp užsikrėtusiųjų ŽIV buvo 20,5 % LTBI paplitimas tarp užsikrėtusiųjų ŽIV asmenų šiame tyrime buvo didesnis, palyginti su PSO Europos regiono 1999 m. (15 %) ir naujais įverčiais – PSO Europos regione 12,2 %, kuriuos 2019 m. paskelbė A. Cohen ir kt. [216–217]. Kita vertus, ankstesnių tyrimų rezultatai parodė, kad užsikrėtusiems ŽIV asmenims buvo mažesnė teigiamo IGRA rezultato tikimybė, palyginti su neužsikrėtusiais ŽIV asmenimis [218–219]. Šiuos skirtumus galima paaiškinti mažu CD4+ T ląstelių kiekiu, būdingu

užsikrėtusiems ŽIV asmenims [220–223]: IGRA rezultatas daugiausia priklauso nuo CD4+ T ląstelių gebėjimo atpažinti *M. tuberculosis* antigenus [224]. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad 65,5 % užsikrėtusių ŽIV asmenų CD4+ T ląstelių kiekis buvo ≥ 350 ląstelių/mm³ ir tiems asmenims dažniau nustatytas teigiamas IGRA, palyginti su tų tiriamųjų, kurių CD4+ T ląstelių kiekis buvo < 350 ląstelių/mm³, rezultatais, tačiau šie radiniai buvo reikšmingi tik atliekant vienanarės logistinės regresijos analizę. Be to, daugiau nei pusė užsikrėtusių ŽIV asmenų gavo ART, kai buvo atliekamas IGRA testas – tai lėmė pagerėjusią imuninę būklę ir sumažėjusią klaidingai neigiamų IGRA rezultatų tikimybę, kaip rodo ir kitų tyrimų rezultatai [225–228].

Perspektyviajame tyrime nustatytas skirtingas LTBI paplitimas esant teigiamam IGRA testui užsikrėtusiems ŽIV asmenims skirtinguose tyrimo centruose: Šiauliuose ir Vilniuje (atitinkamai 25,4 ir 19,1 %), palyginti su Klaipėda (8,1 %), didesnis. Skirtingus teigiamų IGRA rodiklius gali paaiškinti ir sergamumo aktyvia tuberkulioze skirtumai šiose apskrityse: Šiauliuose matoma ryškesnė sergamumo aktyvia tuberkulioze tendencija, palyginti su Vilniumi ir Klaipėda [9, 229]. Mažesnis LTBI paplitimas užsikrėtusiųjų ŽIV populiacijoje Klaipėdoje gali būti susijęs su mažesne CD4+ T ląstelių kiekio mediana IGRA tyrimo metu, palyginti su šiuo žymeniu, nustatytu Šiauliuose ir Vilniuje.

Nustatyta, kad švirksčiamųjų narkotikų vartojimas (ŠNV) yra reikšmingas LTBI rizikos veiksnys tarp užsikrėtusių ŽIV asmenų. Didžioji dalis tyrimo dalyvių, anksčiau vartojusių ŠNV, buvo užsikrėtę HCV (98,1 %). ŠNV ir LTBI ryšys tarp užsikrėtusių ŽIV asmenų ir didelis hepatito C paplitimas tarp švirksčiamųjų narkotikų vartotojų pabrėžia, kad ŠNV yra ŽIV, TB ir hepatito C „užvedamasis“ veiksnys Rytų Europoje [230]. ŠNV ir žalos mažinimo programų svarba užsikrėtusiems ŽIV asmenims yra plačiai aprašyta, o su LTBI ir TB susiję sveikatos priežiūros reikalavimai nėra plačiai dokumentuoti. Šio tyrimo rezultatai pabrėžia integruotą ŽIV, TB, hepatito C ir priklausomybės nuo opioidų gydymo paslaugų svarbą, įskaitant ištyrimą dėl LTBI siekiant teikti į asmenį, o ne į ligą orientuotas paslaugas.

LTBI paplitimas, apibrėžtas teigiamu IGRA testu ir (arba) TST, buvo didesnis tarp užsikrėtusiųjų ŽIV (20,5 %), palyginti su neužsikrėtusiais ŽIV asmenimis (15,3 %). LTBI paplitimas tarp neužsikrėtusių ŽIV asmenų taip pat buvo didesnis, palyginti su PSO Europos regiono LTBI paplitimo įverčiais [217].

Teigiamas IGRA dažniau nustatytas užsikrėtusiems ŽIV asmenims (17,9 %) nei neužsikrėtusiems ŽIV (11,1 %). Šie skirtumai galėtų būti paaiškinti su LTBI susijusiu tarp užsikrėtusiųjų ŽIV nustatytu rizikos veiksniu

– švirksčiamųjų narkotikų vartojimu. Iš užsikrėtusiųjų ŽIV 36,6 % buvo vartoję švirksčiamuosius narkotikus, o iš neužsikrėtusiųjų ŽIV – 8,6 %.

Užsikrėtusiems ŽIV asmenims teigiamas TST buvo nustatomas rečiau nei neužsikrėtusiems ŽIV asmenims, nors statistiškai reikšmingo ryšio nenustatyta. Mūsų darbo rezultatai atkartojo tyrimų, kuriuose neužsikrėtusiems ŽIV asmenims dažniau nustatytas teigiamas TST rezultatas nei užsikrėtusiems ŽIV asmenims, rezultatus [218, 231–234]. Šiuos skirtumus galima paaiškinti odos testo anergija tuberkulinui, kuri yra gerai dokumentuotas reiškinys tarp užsikrėtusių ŽIV asmenų ir yra susijęs su jiems būdingu mažu CD4+ T ląstelių kiekiu [232]. Dauguma tyrimo dalyvių (90 % ŽIV užsikrėtusių ir 95 % ŽIV neužsikrėtusių asmenų) buvo skiepyti BCG vakcina. Yra žinoma, kad BCG vakcinacija sukelia klaidingai teigiamus TST rezultatus dėl kryžminės reakcijos su mikobakterijų antigenais [233–239]. Atlikus retrospektyvųjį kohortinį tyrimą JAV, kuriame dalyvavo daugiau nei 3000 dalyvių ir kuriame buvo įvertintas BCG vakcinacijos poveikis TST reaktyvumui, nustatyta, jog teigiamas TST rezultatas buvo susijęs su BCG vakcinacija, ir BCG vakcinacijos poveikis TST reaktyvumui gali išlikti iki 55 metų po vakcinacijos [235]. Vadovaudamiesi Europos AIDS klinikos asociacijos (angl. EACS) rekomendacijomis [236], savo darbe mes 5 mm ir didesnę paraudimą testo atlikimo vietoje laikėme teigiamu TST rezultatu. Keletas tyrimų parodė, kad padidinus TST ribinę vertę nuo 5 mm iki 10 mm neužsikrėtusiems ŽIV asmenims, tyrimo specifiškumas buvo didesnis, o poveikio tyrimo jautrumui neaptikta [237–238]. Šie rezultatai rodo, kad interpretuojant TST rezultatus reikia atsižvelgti į imuninę būklę, BCG vakcinacijos istoriją ir ribines vertes.

Nustatėme, jog pagrindinis LTBI rizikos veiksnys tarp neužsikrėtusiųjų ŽIV yra kontaktas su sergančiuoju aktyvia TB. Ankstesniuose tyrimuose taip pat buvo įrodyta, kad glaudus kontaktas su sergančiuoju aktyvia TB yra LTBI rizikos veiksnys [239–243].

Apibendrinant – išaiškintas didesnis LTBI paplitimas tarp užsikrėtusiųjų ŽIV asmenų pabrėžia ištyrimo dėl LTBI ir LTBI gydymo skyrimo šioje populiacijoje svarbą.

Perspektyviojo tyrimo metu latentinė tuberkuliozės infekcija dažniau diagnozuota nustačius teigiamą IGRA negu TST. Gauta skirtumų tarp tyrimo centrų: daugiausia LTBI atvejų nustatyta Šiauliuose, mažiausia – Klaipėdoje. Šie skirtumai galėtų būti paaiškinti CD4+ T ląstelių skirtumais: didžiausia CD4+ T ląstelių skaičiaus mediana įtraukimo į tyrimą metu buvo Šiauliuose, o mažiausia – Klaipėdoje. Be to, nustatėme, kad didesnis CD4+ T ląstelių skaičius buvo tiems pacientams, kuriems LTBI diagnozuota teigiamu TST, palyginti su IGRA. Šiame tyrime prieštaringi QFT-GIT ir TST rezultatai

lėmė tik priimtina atitiktį tarp dviejų testų užsikrėtusiųjų ŽIV populiacijoje ir menką atitiktį neužsikrėtusiųjų ŽIV populiacijoje. TST ir IGRA testų rezultatų neatitikimas užsikrėtusiems ŽIV ir neužsikrėtusiems ŽIV asmenims gali būti paaiškintas klaidingai neigiamais TST rezultatais užsikrėtusiems ŽIV asmenims dėl imunosupresijos ir klaidingai teigiamais rezultatais neužsikrėtusiems ŽIV asmenims dėl ankstesnės BCG vakcinacijos. Mūsų darbo rezultatai sutampa su paskelbtais rezultatais kitų tyrimų, atliktų vidutinio ir didelio TB paplitimo regionuose, kuriuose yra didelės BCG vakcinacijos apimtys, ir palygintos užsikrėtusių ŽIV ir neužsikrėtusių ŽIV asmenų populiacijos [237–240]. TST įvykdumą riboja tyrimo atlikimo trūkumai, kaip antai tuberkulino saugojimo reikalavimai ir pakartotinio apsilankymo poreikis tyrimo įvertinimui bei dalinis (96,9 %) TST rezultatų įvertinimas. Šie rezultatai pabrėžia, jog IGRA yra tinkamesnis ištyrimo dėl LTBI metodas, nes pasižymi didesniu jautrumu, mažiau įtakos tyrimo rezultatui turi paciento imuninės sistemos būklė. Todėl siūlome teikti pirmenybę IGRA, o ne TST taikymui tiriant dėl LTBI užsikrėtusiuosius ŽIV Lietuvoje.

Aktyvi tuberkuliozė iš užsikrėtusiųjų ŽIV diagnozuota 3 asmenims, o tai sudarė 0,76 % tyrimo dalyvių. Taigi tyrimo galia nedidelė ir rezultatų diagnostinės vertės yra atsitiktinės, todėl klinikinių ir radiologinių simptomų ir požymių diagnostinės vertės nebuvo skaičiuotos. Klinikiniai simptomai nustatyti 7 (8,3 %) iš 84 užsikrėtusių ŽIV asmenų, kurie buvo tikrinti dėl aktyvios TB. Radiologiniai aktyvios TB požymiai nustatyti visiems pacientams, kuriems buvo patvirtinta aktyvi tuberkuliozė: dviejų pacientų krūtinės ląstos rentgenogramose pakitimų nenustatyta ir tik atlikus krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją rasti radiologiniai aktyvios TB požymiai. Vieno iš trijų pacientų skreplių pasėlis buvo neigiamas ir *M. tuberculosis* identifikuota tik molekulinio metodu (*GeneXpert*) iš bronchoalveolinio lavažo. Šie rezultatai sutampa su kitų tyrimų rezultatais ir atspindi sudėtingą TB diagnostiką užsikrėtusiems ŽIV asmenims: didesnę neigiamų krūtinės ląstos rentgenogramų, skreplių pasėlių dažnį, palygintiant su neužsikrėtusiais ŽIV asmenimis [244–245].

Perspektyviajame tyrime nustatėme, jog neigiamos tyrimų dėl LTBI vertės dažniau gautos pacientams, kurių CD4+ T ląstelių skaičius $< 200/\text{mm}^3$, bet šie radiniai nebuvo statistiškai reikšmingi. Statistinio patikimumo nenustatymas galėtų būti susijęs su gana gera pacientų, tirtų dėl LTBI, imuninės sistemos būkle ir ART gavimu: ištyrimo dėl LTBI metu CD4+ T ląstelių skaičiaus mediana buvo $475 \text{ ląstelės}/\text{mm}^3$, 67,2 % pacientų gavo ART, vidutinė ART vartojimo trukmė buvo 35,2 mėn. Kitų tyrimų rezultatai iškelia IGRA tyrimo kartojimo prielaidą, kai CD4+ T ląstelių skaičius pakyla iki \geq

200 ląstelių/mm³ tiems pacientams, kuriems IGRA buvo neigiamas ir CD4+ T ląstelių skaičius buvo < 200 ląstelių/mm³ dėl galimai klaidingai neigiamo pradinio IGRA tyrimo rezultato [246–249]. Vienam iš trijų pacientų, kuriems diagnozuota aktyvi TB, IGRA tyrimas buvo neigiamas, bet nustatyti klinikiniai simptomai. Apibendrinant – aktyvios TB diagnostikos algoritmas užsikrėtusiems ŽIV asmenims turėtų būti kompleksinis ir daugiadalykis: vertinami aktyvios TB klinikiniai simptomai, IGRA tyrimas, CD4+ T ląstelių skaičius ir, jei žymenys teigiami (aktyvios TB klinikiniai simptomai ir (arba) teigiamas IGRA), nukreipiama pulmonologo konsultacijai; jei nėra aktyvios TB klinikinių simptomų ir IGRA teigiamumo, svarbus nuolatinis aktyvios TB klinikinių simptomų vertinimas kitų konsultacijų metu ir IGRA tyrimo kartojimo reikalingumo vertinimas atsižvelgiant į CD4+ T ląstelių skaičių.

Vertinant ištyrimo dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos programos įvykdumą, ištyrimas dėl LTBI atliekant IGRA, nors yra brangesnis (reikalinga laboratorinė įranga, brangesni reagentai ir personalo apmokymas), ilgalaikėje perspektyvoje gali būti tinkamesnis tyrimas nei TST, lyginant išlaidas per gyvenimo metus, koreguotus pagal kokybę (angl. *QALY – quality adjusted life years*). IGRA turi mažesnę riziką būti klaidingai neigiamas, o tai lemia tikslesnį pacientų, kuriems būtų skiriamas latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymas, identifikavimą [250]. Tai galioja šalyse, kurios turi pakankamai finansinių išteklių atlikti laboratorinę diagnostiką. Kitas svarbus kriterijus, vertinant ištyrimo dėl LTBI programos įvykdumą ir priimtinumą, yra pacientų požiūris į ištyrimo būdą. Visi (100 %) užsikrėtę ŽIV pacientai, kuriems buvo siūlomas IGRA ir TST tyrimas, sutiko atlikti IGRA ir TST tyrimus, bet 11 pacientų (4,3 %) neatvyko pakartotinio vizito TST įvertinimui. Pacientų neatvykimas įvertinimui yra problema, kuri mažina LTBI ištyrimo programos, taikant TST, efektyvumą, ypač socialinių įgūdžių stokojantiems pacientams, kurie ir sudaro pagrindinę TB rizikos grupę. Prastesni ištyrimo dėl LTBI programos taikant TST efektyvumo, įvykdumo ir priimtimumo, rezultatai, palyginti su IGRA, gauti ir kituose tyrimuose [251–252]. Vienas problemos sprendimo būdų galėtų būti telemedicinos priemonių naudojimas, pavyzdžiui, specifinių mobiliųjų aplikacijų pritaikymas vertinant pūkšlės skersmenį, tačiau neturint tokių aplikacijų vertinimas iš nuotraukos tampa netikslus ir subjektyvus [253–254]. Apibendrinant – ištyrimo dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos programa Lietuvoje atliekant IGRA yra efektyvesnė, priimtinesnė ir geriau įvykdoma, palyginti su TST.

Vertinant ištyrimo dėl aktyvios tuberkuliozės infekcijos efektyvumą, priimtinumą bei įvykdumą, reikia atsižvelgti į tyrimo metodo efektyvumą, kainą ir paciento požiūrį į tyrimą, kaip ir vertinant ištyrimo dėl latentinės

tuberkuliozės programą. Ištirimo dėl aktyvios tuberkuliozės visapusiškumas (vertinamas ne tik IGRA, bet ir klinikiniai simptomai) bei pulmonologo ištirimas lemia tokios programos efektyvumą. Disertacinio darbo metu stebėtas labai geras ištirimo dėl aktyvios TB atsakas (100 %) pabrėžia multidisciplininės paciento stebėsenos svarbą. Kitų tyrimų rezultatai taip pat rodė kompleksinio ir daugiadalykio ištirimo efektyvumas [15, 255–257]. Taigi ištirimas dėl aktyvios TB, naudojant IGRA tyrimą, vertinant klinikinius simptomus, pulmonologo konsultacijos išvadas, mikrobiologinius ir radiologinius tyrimus, yra priimtinas ir įvykdomas užsikrėtusiems ŽIV pacientams.

PSO pabrėžia, jog lemiamas programinio LTBI valdymo komponentas yra išsamus individualus klinikinis paciento vertinimas, kuriame atsižvelgiama į rizikos ir naudos santykį asmeniui, gaunančiam LTBI gydymą [25]. Neseniai atlikta metaanalizė, nagrinėjusi LTBI gydymo efektyvumą, atskleidė, jog nebuvo pastebėta reikšmingų skirtumų tarp LTBI gydymo režimų vertinant jų veiksmingumą aktyvios TB prevencijos požiūriu. Be to, gydymo užbaigimo rodikliai buvo geresni tarp pacientų, vartojusių 3 mėn. izoniazidą su rifapentinu (3HP) arba 4 mėn. rifampiciną (4R), o mažiau nepageidaujamų reiškinių stebėta skiriant 3HP, 4R arba 9 mėn. izoniazidą. Rizika susirgti aktyvia TB padidėjo 1,279 % tarp pacientų, nevartojusių LTBI gydymo, palyginti su vartojusiais izoniazidą 6 mėn. [258]. LTBI gydymas ir ART nepriklausomai vienas nuo kito mažina aktyvios TB riziką [259-261]. Nenustačius aktyvios TB ir nesant kitų medicininių kontraindikacijų, užsikrėtusiems ŽIV asmenims, kuriems nustatyta LTBI, turėtų būti skiriamas LTBI gydymas [25, 165]. Lietuvoje LTBI gydymas užsikrėtusiems ŽIV asmenims iki šiol nėra skiriamas. Vertinant šio tyrimo metu nustatytą didesnę LTBI paplitimą tarp užsikrėtusiųjų ŽIV, kitų tyrimų rezultatus apibūdinančius aukštą TB riziką LTBI gydymo negavusiems pacientams, tikslinga skirti LTBI gydymą užsikrėtusiems ŽIV pacientams Lietuvoje. Efektyviausio LTBI gydymo režimo užsikrėtusiems ŽIV pacientams nustatymui Lietuvoje reikalingi tolimesni moksliniai tyrimai ir individuali pacientų stebėseną.

7. DISERTACINIO DARBO STIPRIOSIOS SAVYBĖS IR TRŪKUMAI

Stipriosios savybės. Disertacinio darbo rezultatai atskleidė užsikrėtusios ŽIV populiacijos sergamumo aktyvia tuberkuliozės infekcija dinamiką ir susijusius rizikos veiksnius. Apibūdintos visų Lietuvoje registruotų TB atvejų tarp užsikrėtusiųjų ŽIV charakteristikos per ilgesnį nei dešimties metų laikotarpį, atsižvelgiant į didelį TB ir vaistams atsparios TB paplitimą užsikrėtusiųjų ŽIV populiacijoje. Tyrime apibrėžti veiksniai, kurie turėtų būti tobulinami siekiant stiprinti TB kontrolės programas. Be to, TB gydymo rezultatai ir susiję rizikos veiksniai buvo įvertinti atskirai naujiems ir anksčiau gydytiems TB pacientams. Disertaciniame darbe nustatytas santykinai tikslus LTBI paplitimas tarp užsikrėtusiųjų ŽIV Lietuvoje, nes tyrimas atliktas trijuose geografiškai skirtinguose Lietuvos infekcinių ligų centruose. Šio darbo rezultatai taip pat leido identifikuoti šaliai būdingas aplinkybes, į kurias reikėtų atsižvelgti diegiant programinį LTBI valdymą Lietuvoje užsikrėtusiems ŽIV asmenims. Be to, tikėtina, kad šio darbo metu vykdytas ištyrimas dėl LTBI sumažino kliūtis tirti dėl LTBI užsikrėtusiuosius ŽIV ir padidino pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų informuotumą apie LTBI.

Trūkumai. Pirma, apskaičiuoti TB paplitimą tarp ŽIV užsikrėtusiųjų buvo sunku, nes trūko duomenų, iš kurių būtų galima nustatyti tikrąjį gyvų užsikrėtusiųjų ŽIV pacientų skaičių, todėl naudotas suminis (kumuliacinis) užsikrėtusiųjų skaičius. Antra, retrospektyvusis tyrimo pobūdis apribojo duomenis apie tyrimo dalyvius: trūko duomenų apie tiriamųjų CD4+ T ląstelių kiekį, ŽIV-RNR, BKT ir biocheminių tyrimų rezultatų, kurie, tikėtina, turėjo sąsajų su DVA-TB ir nesėkmingo gydymo rezultatais. Trečia, dėl retrospektyviojo tyrimo tipo ir skirtingų institucijų, kuriose gydyti pacientai nuo TB, buvo sunku įvertinti su TB gydymu susijusius veiksnius: gydymo režimą, gydymo trukmę ir gydymo režimo laikymąsi. Tai neabejotinai turėjo įtakos gydymo rezultatams. Tyrime taip pat nebuvo analizuotos jautrumo TB vaistams tyrimų tendencijos dėl riboto tokių duomenų prieinamumo duomenų bazėje. Informacijos apie pakaitinės opioidų terapijos skyrimą nebuvo ir nebuvo įvertinta pakaitinės opioidų terapijos įtaką TB baigčiai užsikrėtusiems ŽIV asmenims. Vertinant perspektyviojo tyrimo trūkumus, IGRA tyrimas buvo atliekamas dviem skirtingais molekuliniais metodais 1) Vilniaus universiteto ligoninėje ir Respublikinėje Šiaulių apskrities ligoninėje (*QuantiFERON-TB Gold In-Tube*) ir 2) Klaipėdos universitetinėje ligoninėje (*LIOFeron TB/LTBI*). Tai kelia klausimą dėl dviejų testų jautrumo skirtumo, kurį galėjo nulemti skirtingas imuniteto deficito lygis trijuose centruose į

tyrimą įtrauktiems pacientams. Be to, TST ir IGRA buvo atlikti tik vieną kartą kiekvienam pacientui, o tai trukdė įvertinti būsimų testų konversiją, ypač tarp užsikrėtusiųjų ŽIV ir kurių TST ir IGRA tyrimų rezultatai buvo prieštaringi. Galiausiai, dėl nedidelės tyrimo galios klinikinių ir radiologinių simptomų ir požymių diagnostinės vertės nustatant aktyvią TB nebuvo skaičiuotos.

IŠVADOS

1. Aktyvios tuberkuliozės paplitimas 2008–2020 m. Lietuvoje užsikrėtusiųjų ŽIV populiacijoje buvo 9,1 procento. Didžiausias aktyvios tuberkuliozės paplitimas tiriamuoju laikotarpiu fiksuotas Vilniaus apskrityje. Vertinant dinamiką, sergamumas padidėjo 2012–2016 m. ir nuo 2019 m. Užsikrėtusiems ŽIV ir sirgusiems aktyvia tuberkulioze asmenims būdingi socialiniai veiksniai: bedarbystė, įkalinimas, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas, piktnaudžiavimas alkoholiu. Daugiau nei trečdaliui užsikrėtusiųjų ŽIV diagnozuota vaistams atspari tuberkuliozė, reikšmingai susijusi su nesėkmingo gydymo rezultatais. Pagrindinis vaistams atsparios tuberkuliozės rizikos veiksnys – įkalinimas.
2. LTBI paplitimas Lietuvoje tarp užsikrėtusiųjų ŽIV asmenų (20,5 %) yra didesnis, palyginti su neužsikrėtusiais ŽIV (15,3 %). Švirkščiamųjų narkotikų vartojimas yra svarbiausias LTBI rizikos veiksnys užsikrėtusiems ŽIV asmenims, o kontaktas su sergančiuoju aktyvia tuberkulioze – neužsikrėtusiems ŽIV asmenims Lietuvoje.
3. Diagnozuojant latentinės tuberkuliozės infekciją užsikrėtusiems ŽIV asmenims, IGRA yra efektyvesnis tyrimo metodas už TST, nes pasižymi didesniu jautrumu, neturi sąsajų su buvusia BCG vakcinacija bei silpniau veikiamas ŽIV sukeliama imuniteto slopinimo, ir nereikalingas papildomas paciento vizitas tyrimo rezultatui įvertinti. Latentinės tuberkuliozės infekcijos nustatymui tarp užsikrėtusiųjų ŽIV turėtų būti atliekamas IGRA.
4. Aktyvios TB diagnostikos algoritmas užsikrėtusiems ŽIV asmenims yra kompleksinis ir daugiadalykis: vertinami TB klinikiniai simptomai, IGRA tyrimas, CD4+ T ląstelių skaičius ir, jei žymenys teigiami (klinikiniai simptomai ir (arba) teigiamas IGRA), nukreipiama pulmonologo konsultacijai. Jei nėra klinikinių TB simptomų, o IGRA tyrimas neigiamas, svarbus nuolatinis TB klinikinių simptomų vertinimas planinių konsultacijų metu bei IGRA tyrimo kartojimo reikalingumo vertinimas atsižvelgiant į CD4+ T ląstelių skaičių rizikos grupėms priklausantiems asmenims (ŠNV, įkalinimas).
5. Užsikrėtusiųjų ŽIV ištyrimo dėl latentinės ir aktyvios TB infekcijos programa, apimanti klinikinių aktyvios tuberkuliozės simptomų, IGRA tyrimo rezultatų ir pulmonologo ištyrimo vertinimą, yra veiksminga, priimtina ir įvykdoma klinikinėje praktikoje.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Vykdyti programinį aktyvios tuberkuliozės atvejo valdymą užsikrėtusiems ŽIV asmenims, pirmiausia – tarp nustatytų rizikos grupių: įkalinimo įstaigose esančių asmenų, vartojančių švirkščiamuosius narkotikus asmenų.
2. Vertinant latentinės tuberkuliozės infekcijos (LTBI) sąsają su švirkščiamųjų narkotikų vartojimu užsikrėtusiųjų ŽIV populiacijoje, diegti integruoto ŽIV, HCV, TB ir priklausomybės nuo opioidų gydymo metodiką, pradedant nuo įvertinimo dėl LTBI ir užtikrinant į pacientą orientuotą priežiūrą.
3. Atsižvelgiant į didesnę LTBI paplitimą tarp užsikrėtusiųjų ŽIV asmenų ir nustatytus susijusius rizikos veiksnius bei skirtingas LTBI diagnostikai naudojamų tyrimų charakteristikas, tęsti LTBI paplitimo tyrimus tarp užsikrėtusiųjų ir neužsikrėtusiųjų ŽIV siekiant identifikuoti kitas galimas LTBI rizikos grupes bei sukurti ir įdiegti programinį LTBI atvejo valdymą užsikrėtusiųjų ŽIV populiacijoje.

SUMMARY

1. INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a chronic granulomatous disease caused by mycobacteria belonging to the tuberculosis complex [1]. Tuberculosis is a contagious bacterial infection which spreads through airborne droplets and aerosols [2]. Tuberculosis remains one of the world's major public health problems. Prior to the COVID-19 pandemic, tuberculosis was the leading cause of death from a single infectious agent which was causing more deaths than human immunodeficiency virus (HIV) [3]. In 2021, an estimated 10.6 million people worldwide developed TB, and 1.6 million people died from it [4]. Lithuania is among the 18 TB priority countries in the European region. Lithuania has one of the highest TB incidence rates in the European region (declining from 40.7/100,000 inhabitants in 2018 to 26.3/100,000 in 2022) [4-9].

Tuberculosis can affect many organs, but in clinical practice it is almost exclusively pulmonary TB [10]. The clinical symptoms of pulmonary TB are non-specific. They may not be present at the beginning of the disease. Pulmonary TB is characterised by prolonged fever, cough of an unknown cause lasting more than 3 weeks, scanty sputum, weakness, sweating (especially at night), lack of appetite, gradual weight loss, and, less frequently, aspiration of blood or chest pain [11-13]. The most important unquestionable diagnostic criterion for newly diagnosed TB is the presence of mycobacteria cultured and identified from the test material [14-15].

Drug-resistant TB remains a serious threat to public health. It is estimated that nearly half a million people worldwide became ill with drug-resistant TB in 2021, and 770 cases of rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) were reported in the 29 countries of the European Union (EU) and the European Economic Area (EEA), or 4.1% of the total number of cases of TB that were bacteriologically proven [4, 8]. The treatment of MDR-TB is complex; there is insufficient evidence on how best to treat patients with MDR-TB, and recommendations are based on the expert opinion only. These patients are at a higher risk of treatment failure or relapse and MDR-TB [12, 15-18]. According to the World Health Organisation (WHO) recommendations, the treatment success rate of new drug-susceptible TB cases confirmed bacteriologically should be at least 90% [19]. It is estimated that the global treatment success rate for new TB cases in 2020 was 86%, whereas, for drug-resistant TB, the rate was 60% in 2019 [4]. TB treatment outcomes in Lithuania were worse than expected: in

2021, the treatment success rate for new TB cases was 87.1%, and, for drug-resistant TB, it reached 70.4% [9].

Tuberculosis remains the leading cause of death among people with HIV (PWH) worldwide. According to WHO, 6.3% of the 10.6 million people worldwide who developed TB in 2021 were infected with HIV [4]. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) related deaths remain high in Eastern Europe, and pulmonary tuberculosis remains the most common AIDS-defining condition [21-22]. In Eastern Europe, a large proportion of PWH are diagnosed with TB too late, which increases the risk of death, while a significant share of those infected with TB remains undiagnosed at all [23]. TB is the most common AIDS-defining condition in Lithuania: as of 2015, the prevalence of TB among AIDS-defining conditions in Lithuania was the highest in the European Union, and it measured >60% [24].

Latent TB infection (LTBI) is defined as a persistent immune response to a stimulation of the *M. tuberculosis* antigens in the absence of signs of active TB [25]. It is estimated that 1.8 billion people, or one third of the world's population, had LTBI in 1999, while in the European region this rate was guesstimated at 15% [26]. In 2016, the global prevalence of latent TB infection was updated to 23%, which corresponds to 1.7 billion people infected worldwide, and 13.7% in the European region [27]. In 2019, new data on the prevalence of LTBI were published: it is estimated that 24% of the global population and 12.2% of the population in the European region had LTBI [28]. Studies showed that <3% would develop active TB in their lifetime, the risk being 20-100 times higher among PWH [25, 29-33].

As of June 2018, HIV-infected patients were not screened for LTBI in Lithuania, and there was insufficient global coverage of this process, hence, TB remains a major cause of morbidity and mortality in HIV-infected patients. In Lithuania, the true prevalence of LTBI has not yet been studied, and the extent of its occurrence is unknown.

2. AIM AND OBJECTIVES

2.1. The aim of the study

To assess the dynamics of the incidence of active tuberculosis (TB), the prevalence of latent TB infection in the HIV-infected population and associated risk factors, and to define the optimal diagnostic tools for the identification of the latent and active TB infection.

2.2. Objectives of the study

1. To assess the dynamics of the prevalence and incidence of active TB in the HIV-infected population in Lithuania and to identify the associated risk factors.

2. To determine the prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI) in HIV-infected patients, to compare with the prevalence of LTBI in the HIV-uninfected population and to identify the associated risk factors.

3. To describe the characteristics of the diagnostic tests – interferon-gamma release assay and tuberculin skin test – in the HIV-infected population and to optimise the diagnostic strategy for LTBI.

4. To determine the diagnostic value of clinical and radiological symptoms and signs for the diagnosis of active TB and to develop an algorithm for the diagnosis of active TB in the HIV-infected population.

5. To evaluate the effectiveness, acceptability and feasibility of a screening programme for latent and active TB infection in the HIV-infected population.

2.3. Relevance, scientific novelty and significance of the study

Relevance of the study. Since the start of the HIV registration in 1988 to the end of 2021, Lithuania has registered 3,535 people with HIV (PWH): of these, 671 (18.9%) had AIDS, and 209 (5.9%) died due to AIDS. Unlike in the Western countries, the number of new HIV infections has been increasing in recent years. According to the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), the number of new HIV infections in Lithuania in 2021 was 3.9 cases per 100,000 inhabitants, up from 3.7 cases per 100,000 inhabitants in 2020, and above the EU and EEA average of 3.7 cases per 100,000 inhabitants. The use of intravenous drugs still remains the main route of HIV transmission in Lithuania since 2004, accounting for 59% of all registered HIV infections, and a third of all new cases detected in prisons [21-22, 24, 34].

Tuberculosis (TB) remains a public health problem of particular importance in Lithuania. Lithuania is among the 18 priority countries for TB incidence in the European region, where 85% of all TB cases in Europe were registered in 2021 [8]. In the EU and EEA countries, the estimated TB incidence rate in 2021 was 7.4 cases per 100,000 population. In Lithuania, the rate was more than three times higher than the EU/EEA average; it was at 23.1 cases per 100,000 inhabitants, below only Romania (41.6 cases per 100,000 inhabitants). In 2021, 770 cases of drug-resistant TB were registered in the EU/EEA countries, including 105 cases of drug-resistant TB in Lithuania. The highest incidence of TB is registered in the most socially vulnerable groups, such as migrants, prisoners, and HIV-positive individuals [8, 35-37].

Tuberculosis is the most frequent AIDS-defining condition in Lithuania: between 2015 and 2022, the number of cases per year ranged from 15 (2021) to 47 (2015) [9, 34]. According to the WHO data, people co-infected with HIV and TB have a 7-fold higher risk of failure of TB treatment and a 3-fold higher risk of death compared to people infected with TB alone [38].

Scientific novelty of the study. Latent TB infection (LTBI) forms a reservoir of TB in the population. Without eradicating it, TB elimination is not possible. Active TB prevention through the treatment of latent infection is a critical and decisive component of the WHO TB elimination programme, which consists of a chain of actions: to identify and test individuals; to administer effective and safe treatment so that to ensure that the treatment is fully consumed with minimal deviations from the treatment regimen and/or without adverse events; to monitor the process and evaluate the results. To date, there is no global 'gold standard' for testing LTBI, nor are there any statistically reliable data on its prevalence [39]. The antiretroviral therapy in HIV-infected individuals reduces the risk of developing active tuberculosis, but the risk remains higher in latent TB carriers nevertheless if compared to the general population [40-42].

As of June 2018, HIV-positive people were not being tested and treated for LTBI in Lithuania. In addition, this process is not sufficiently effective worldwide. Hence, TB remains a major cause of morbidity and mortality in these patients. With the highest prevalence in low-income countries, many unanswered questions still need to be answered, insufficient evidence has been accrued, and the public health impact still needs to be determined.

In the thesis, all the cases of HIV-infected persons with active TB between 2008 and 2020 were assessed to analyse the dynamics of the prevalence and incidence of TB along with the associated factors in the population of HIV-infected persons in Lithuania. The prevalence of LTBI in

the HIV-infected and HIV-uninfected persons in Lithuania was evaluated and compared by using the interferon-gamma release assay (IGRA) and tuberculin skin test (TST). Factors associated with LTBI in these populations and the most appropriate test method to detect LTBI in the Lithuanian HIV patient population were identified.

Significance of the study. Based on the results of the thesis, the rational testing sequence for the diagnosis of latent and active TB infection has been defined for the Lithuanian HIV-infected population. The findings of this thesis provide the scientific basis for a TB control programme in Lithuania as part of the WHO *End TB Programme 2016-2035*. In addition, the data from the study have been integrated into the *Run-up to programmatic management of latent tuberculosis infection in HIV-infected people in Lithuania* project funded by the Western-Eastern European Partnership Initiative on HIV, Viral Hepatitis and TB (WEEPI) Foundation for the period of 2020-2021 [43]. The findings of this thesis also formed a strong basis for the WEEPI Fund application for the ongoing project *Implementation of programmatic management of latent tuberculosis infection in HIV-infected people in Lithuania* whose main objective is to develop evidence-based recommendations for the programmatic management of the LTBI among HIV-infected people in Lithuania and to initiate their implementation at the national level. This 3-year-long project has been implemented in Lithuania since the 1st of March, 2023 [44].

3. MATERIALS AND METHODS

3.1 Study design and population

The prevalence and incidence dynamics of active tuberculosis (TB) and associated risk factors assessment in a population of HIV-infected persons. A retrospective cohort study was conducted to assess the prevalence and incidence dynamics of active tuberculosis (TB) in the HIV-infected population in Lithuania, and to identify the associated risk factors. The study reviewed all the depersonalised data from the TB registration cards of the State TB Information System for the period of 2008-2020. All individuals meeting the inclusion criteria were included in the study.

Study population of active tuberculosis (TB) prevalence and incidence dynamics in the HIV-infected population in Lithuania and associated risk factors: HIV-infected patients with active TB 2008-2020.

Inclusion criteria:

1. HIV-infected persons who had active TB in 2008-2020.
2. Persons aged 18 years and older.
3. Persons diagnosed with active TB according to the WHO criteria [141]:
 - Bacteriologically confirmed TB – microscopic detection of acid-fast bacilli (AFB) or cultured *M. tuberculosis* in the test material, or confirmation of *M. tuberculosis* by molecular techniques;
 - Clinically confirmed TB: clinical, radiological, histological features characteristic of TB have been detected, but no confirmation of *M. tuberculosis* by microbiological methods has been obtained.
4. Confirmed HIV infection by serological and/or virological tests.

A study on the prevalence of LTBI and associated risk factors. The prevalence of LTBI and the risk factors were analysed in two groups: HIV-infected and HIV-uninfected patients.

Definition of LTBI: TB infection with a positive tuberculin and/or IGRA sample, but no clinical or radiological symptoms and no bacteriological detection of *M. tuberculosis* [25].

Sample size calculation. The sample size required for the prevalence study was calculated based on the WHO estimate that 1/3 of the world's population is infected with LTBI [26]. To achieve 80% statistical power with 95% CI, the required sample size was at least 340 HIV-positive individuals and 340 controls, for a total of 680 subjects.

Sample size calculations were performed by using *OpenEpi*, Version 3.

Study sites:

1. Infectious Diseases Centre of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos (VUH SK);
2. Adult Infectious Diseases Department of Šiauliai Republican Hospital;
3. Department of Infectious Diseases of Klaipėda University Hospital.

Study groups

In the prevalence study, the patients were divided into two groups:

- *The case group:* individuals with HIV infection diagnosed by serological and/or virological methods and attending one of the study sites for HIV infection since 1 January 2012.
- *The comparison group:* persons undergoing outpatient follow-up and/or treatment, or hospitalized at the Infectious Diseases Centre of VUH SK, who have not been diagnosed with HIV infection by serological testing. The control group also involved persons who

were outpatients observed and/or treated for other reasons at the Adult Infectious Diseases Department of Šiauliai Republican Hospital and the Department of Infectious Diseases of Klaipėda University Hospital, and who did not have HIV infection on the results of serological examination. The comparison group was matched by age and gender with the case group.

Inclusion criteria:

Patients with HIV infection:

1. HIV infection confirmed by serological and/or virological tests;
2. age: 18-65 years; sex: male and female;
3. the patient gave explicit consent to participate in the study;
4. the patient was conscious, able to answer the questions in a meaningful way and to sign the informed consent form.

Comparison group:

1. HIV infection not identified by a serological test;
2. age: 18-65 years; sex: male and female;
3. the patient gave explicit consent to participate in the study;
4. the patient was conscious, able to answer the questions in a meaningful way and to sign the informed consent form.

Exclusion criteria:

Patients with HIV infection:

1. pregnancy;
2. active tuberculosis;
3. mentally handicapped, incapacitated persons.

Comparison group:

1. pregnancy or breastfeeding;
2. active tuberculosis;
3. mentally handicapped, incapacitated persons.

Investigation of the diagnostic value of clinical and radiological symptoms and signs for the detection of active tuberculosis in a population of HIV-infected patients.

Study sites:

1. Infectious Diseases Centre of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos (VUH SK);
2. Adult Infectious Diseases Department of Šiauliai Republican Hospital;
3. Department of Infectious Diseases of Klaipėda University Hospital.

Inclusion criteria:

1. HIV infection confirmed by serological and/or virological tests;

2. age: 18-65 years; sex: male and female;
3. the patient gave explicit consent to participate in the study;
4. the patient was conscious, able to answer the questions in a meaningful way and to sign the informed consent form;
5. identified clinical symptom(s) was/were manifested (cough lasting 2 weeks, weight loss within a 6-month period, fever, night sweats within the last month), and/or positive IGRA and/or TST.

Exclusion criteria:

1. pregnancy;
2. mentally handicapped, incapacitated persons.

3.2. Recruitment procedure

A retrospective cohort study evaluated de-personalised data from all individuals who met the inclusion criteria and were registered in the State Tuberculosis Information System between 2008 and 2020. As (1) these subjects had completed their treatment, no additional procedures were performed, and no discomfort was experienced by the subjects; (2) the study data were coded by assigning a number to the subject. A permission was obtained from Vilnius Regional Committee for Biomedical Research Ethics to conduct the study without submitting the informed consent. Demographic (sex, age, education), social (socioeconomic status, imprisonment, imprisonment status during TB diagnosis, smoking status, alcohol and injecting drug use), clinical (height, weight, date of TB diagnosis and the disease registration category, with the drug sensitivity and the disease location, the source of TB infection, TB-specific clinical features, the clinical form of TB, the TB treatment outcome, the treatment of HIV infection) and laboratory and radiological tests (the complete blood count, the C-reactive protein level, the chest X-ray, the chest CT scan; sputum smear for acid-fast bacilli, sputum culture for tuberculosis mycobacteria, fibrobronchoscopy, molecular detection of mycobacteria by GeneXpert, viral hepatitis markers, CD4+ T-cell count; HIV-RNA viral load in the blood; the date of the confirmatory test for the HIV diagnosis carried out at the National Public Health Laboratory) data were collected for each participant and coded according to the developed questionnaire.

Individuals meeting the inclusion criteria for the prospective LTBI prevalence study were invited to participate in the study and sign the informed consent to agree to be a participant in the study from August 2018 to May 2022. A questionnaire was developed to collect the demographic data (gender, age, education), the social characteristics (employment and unemployment,

alcohol, tobacco and injecting drug use, receipt of opioid substitution therapy, incarceration), the physical characteristics (height, weight) and the clinical characteristics (date of the diagnosis of HIV infection, AIDS diagnosis and the date of the diagnosis, contact with a TB patient, BCG vaccination status, chronic diseases (as recorded in the ICD-10 classification), treatment of HIV infection), and the laboratory data (the complete blood count, TST, IGRA, viral hepatitis markers, CD4+ T-cell counts; HIV-RNA copy number in the blood; date of the confirmatory test for the HIV diagnosis performed at the National Public Health Laboratory) for each study participant. All the collected data were coded.

Those meeting the inclusion criteria for a prospective study of clinical and radiological symptoms and signs for active TB were referred to a pulmonologist for a consultation to confirm or exclude active TB with laboratory and radiological tests (sputum smear for acid-fast bacilli, sputum culture for *M. tuberculosis*, and chest radiograph). During the consultation, the pulmonologist additionally performed a chest CT scan, fibrobronchoscopy with bronchoalveolar lavage, and molecular detection of mycobacteria in the specimen with the GeneXpert method according to the clinical indication and the results of the tests performed.

The prospective study was carried out by six investigators, following a uniform, pre-established working methodology. The PhD student was responsible for the logistics of the survey. She enrolled 471/834 (56.5%) individuals, processed the data from all the study sites, and carried out the statistical analysis.

3.3. Laboratory diagnostics

To detect LTBI:

- IGRA test: in the Infectious Diseases Centre of VUH SK, in the Adult Infectious Diseases Department of Šiauliai Republican Hospital, and in the Infectious Diseases Department of Klaipėda University Hospital;

- TST: Infectious Diseases Centre of VUH SK.

The IGRAs were performed at the Infectious Diseases Centre of VUH SK and in the Adult Infectious Diseases Department of Šiauliai Republican Hospital by using the commercial *QuantiFERON-TB Gold In-Tube* test kit (QFT-GIT; Qiagen, Hilden, Germany), and at the Department of Infectious Diseases of Klaipėda University Hospital by using the commercial *LIOFeron TB/LTBI* kit (Lionex, Braunschweig, Germany). The test was performed according to the manufacturers' instructions. *QuantiFERON-TB Gold In-Tube*

test was considered positive when IFN-gamma \geq 0.35 IU/mL, *LIOFeron TB/LTBI* when IFN-gamma \geq 0.2 IU/mL. TST was performed by a subcutaneous injection of 5 units of tuberculin (Tuberculin PPD, BB-NCIPD Ltd., Sofia, Bulgaria) into the inner forearm. The skin reaction was assessed after 48-72 h: skin redness \geq 5 mm was considered as the positive test result.

3.4. Statistical analysis

Qualitative nominal variables are presented as a number (percentage). Chi-square and Fisher's exact tests were used to compare the qualitative variables between the groups. The Student's t-test was used to compare the means of the quantitative variables within the groups; the data are presented as mean and standard deviation (SD). When the distribution of the quantitative variables did not satisfy the conditions for a normal distribution, the Mann-Whitney test was used, and the data are presented as the median with its minimum and maximum values (min; max). In testing the statistical hypotheses, the difference was deemed to be statistically significant at $p < 0.05$.

For the retrospective cohort study, univariate logistic analysis was performed to determine the unadjusted association between the variables (demographic, clinical, laboratory characteristics) and (1) drug-resistant TB, (2) treatment failure rates in the group of new cases, (3) treatment failure rates in the group of previously treated TB cases, and (4) death. Variables with $p < 0.20$, or with a known clinical significance despite $p < 0.20$, were included in the multivariable logistic regression. Analyses controlling for confounding factors resulted in controlled (adjusted) factors associated with MDR-TB and the treatment failure rates in the drug-susceptible TB and drug-resistant TB patient groups.

Kappa statistical analysis was used to quantify the percentage of agreement between IGRA and TST with respect to chance agreement: kappa < 0.20 was considered poor agreement, kappa 0.21-0.40 conformed to fair agreement, kappa 0.41-0.60 represented moderate agreement, kappa 0.61-0.80 stood for good agreement, and kappa 0.81-1.00 defined very good agreement [154]. Univariate logistic analysis was performed to determine the unadjusted association between variables (demographic, clinical, laboratory parameters) and LTBI in the treatment and comparison groups. Variables were included in the multivariable logistic regression analysis if $p < 0.10$ was obtained in any of the univariable logistic analyses, except for (1) hepatitis C co-infection, due to the strong association with the use of injecting drugs, and (2) the CD4+ T-cell count which was restricted to HIV-infected individuals. Controlling for

confounding factors in the analysis resulted in controlled (adjusted) factors associated with LTBI.

3.5. Ethics in biomedical research

The study was conducted in accordance with the Law on Biomedical Research Ethics of the Republic of Lithuania and the Declaration of Helsinki [155-156]. The study was approved by Vilnius Regional Committee for Biomedical Research Ethics (No. 2019/12-1167-658, No. 2020/6-1240-723). All the participants in the prospective study signed the informed consent form.

3.6. Financing of the study

The study was conducted with financial support from the Doctoral Department of the Faculty of Medicine of Vilnius University and the Western-Eastern European Partnership Initiative on HIV, Viral Hepatitis and TB (WEEPI) Foundation, after winning a grant for the project *Run-up to programmatic management of latent tuberculosis infection in HIV-infected people in Lithuania*.

4. MAIN FINDINGS

4.1. The dynamics of the prevalence and incidence of active TB in the HIV-infected population in Lithuania and associated risk factors

Socio-demographic and clinical characteristics of HIV-infected persons with active tuberculosis

Out of the total number of 3431 HIV-infected persons in Lithuania at the end of 2020 [9], 345 cases of active tuberculosis (TB) in 311 patients (9.1%) were registered in the State TB Information System between 2008-2020. All the cases were included in a retrospective cohort study. All the patients were Caucasian, 251 (80.7%) were male, the median age was 40 years (interquartile range, IQR, 35-45). The socio-demographic and clinical characteristics of the patients in the retrospective cohort study are presented in Table 4.1.1 and Table 4.1.2.

Table 4.1.1 Socio-demographic characteristics of TB-HIV co-infected patients in Lithuania, 2008-2020 (n=311)

Characteristics	n	N	%
Sex			
Male	251	311	80.7
Female	60	311	19.3
Age (years)			
18-24	5	311	1.6
25-34	71	311	22.8
35-49	187	311	60.1
≥50	48	311	15.4
Place of residence			
Urban	260	309	84.1
Rural	49	309	15.9
Predisposing factors			
Homelessness	26	300	8.7
Unemployment	254	304	83.6
History of imprisonment	120	192	62.5
Smoking	255	305	83.6
Any-time intravenous drug use	155	307	50.5
Alcohol abuse	107	307	34.9
Exposure to active TB any time	66	270	24.4
HIV transmission route			
Intravenous drug use	161	300	53.7
Heterosexual	117	300	39.0
Men who have sex with men	1	300	0.3
Unknown	21	300	7.0
Time of HIV diagnosis			
Before TB diagnosis	181	267	67.8
During TB episode	86	267	32.2
HCV co-infection	179	273	65.6
HBV co-infection	5	222	2.3
TB registration status			
New	239	311	76.8
Previously treated	72	311	23.2
Relapse	41	72	56.9
Treatment failure	8	72	11.1
Treatment after loss to follow-up	23	72	31.9

TB: Tuberculosis; HIV: Human immunodeficiency virus; HCV: Hepatitis C virus; HBV: Hepatitis B virus

Table 4.1.2. Clinical characteristics of TB-HIV cases in Lithuania, 2008-2020 (n=345)

Characteristics	New TB cases		Previously treated TB cases		p
	N	N (%)	N	N (%)	
Type of TB					
Pulmonary TB	239	205 (85.8)	106	95 (91.4)	0.152
Smear-positive	205	116 (56.6)	95	64 (67.4)	0.076
Smear-negative	205	89 (43.4)	95	31 (32.6)	0.076
Miliary TB	239	30 (12.6)	104	7 (6.7)	0.110
Extrapulmonary TB	239	4 (1.7)	104	2 (1.9)	
Diagnosis supported by					
Culture positive	239	199 (83.3)	106	105 (99.1)	<0.001
Smear positive	239	121 (50.6)	106	64 (60.4)	0.094
NAA positive	146	43 (29.5)	13	8 (61.5)	0.028
Drug resistance					
Drug-susceptible TB	239	148 (61.9)	106	41 (38.7)	<0.001
Drug-resistant TB	239	91 (38.1)	106	65 (61.3)	<0.001
MDR-TB	237	62 (26.2)	104	38 (36.5)	0.053
XDR-TB	237	5 (2.1)	104	15 (14.4)	<0.001
Clinical signs					
Cough	207	160 (77.3)	39	31 (79.5)	0.763
Fever	207	148 (71.5)	39	25 (64.1)	0.354
Weight loss	207	140 (67.6)	39	24 (61.5)	0.459
Night sweats	207	106 (51.2)	39	20 (51.3)	0.993
BMI, kg/m ²					
<18.5	106	22 (20.8)	19	0 (0.0)	0.087
18.5-24.9	106	73 (68.9)	19	17 (89.5)	
≥25.0	106	11 (10.4)	19	2 (10.5)	
CD4 count at the time of TB diagnosis, cells/mm ³					
<50	119	28 (23.5)	31	1 (3.2)	0.076
50-99	119	19 (16.0)	31	5 (16.1)	
100-349	119	51 (42.9)	31	17 (54.8)	
≥350	119	21 (17.6)	31	8 (25.8)	
HIV-RNA at the time of TB diagnosis, copies/mL					
<200	85	13 (15.3)	17	5 (29.4)	0.095
200-999	85	5 (5.9)	17	1 (5.9)	
1,000-9,999	85	9 (10.6)	17	5 (29.4)	
10,000-99,999	85	16 (18.8)	17	1 (5.9)	
≥100,000	85	42 (49.4)	17	5 (29.4)	
Baseline Hb, g/l					
<100	134	36 (26.9)	26	1 (3.8)	0.011

Table 4.1.2 continue

Characteristics	New TB cases		Previously treated TB cases		p
	≥100	134	98 (73.1)	26	
Baseline PLT, x10e9/l					
<150	131	33 (25.2)	26	5 (19.2)	0.517
≥150	131	98 (74.8)	26	21 (80.8)	0.517
Baseline CRP count, mg/l					
<50	100	46 (46.0)	15	9 (60.0)	0.311
≥50	100	54 (54.0)	15	6 (40.0)	0.311

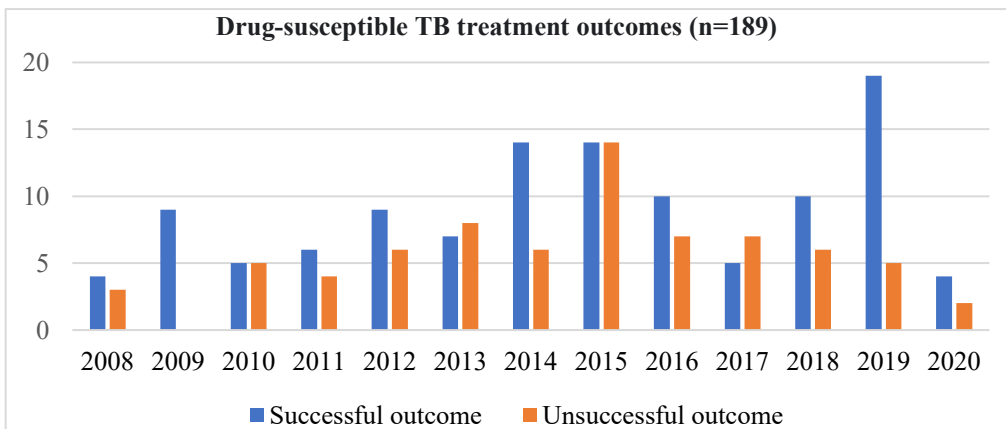
TB: Tuberculosis; HIV: Human immunodeficiency virus; NAA: Nucleic amplification acid; MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis; XDR-TB: Extensively drug-resistant tuberculosis; CD4: Cluster differentiation-4; RNA: Ribonucleic acid; Hb: Haemoglobin; PLT: Platelet; CRP: C-reactive protein; DR-TB: drug-resistant tuberculosis; DS-TB: drug susceptible tuberculosis; BMI: body mass index

The majority of the patients (83.6%) were unemployed, and 62.5% were inmates at the time of the research. Smoking, injecting drug use (IDU), and alcohol abuse were found in 83.6%, 50.5% and 34.9% of the patients, respectively. Sixty-eight percent of the patients were aware of HIV infection at the time of TB diagnosis, with a median time to TB diagnosis of 8 years (IQR 4-12). In terms of the demographic and clinical characteristics between genders, imprisonment (71.5% vs. 20.6%, $p<0.001$), IDU (54% vs. 35.6%, $p=0.01$), HIV infection acquisition through IDU (56.8% vs. 40.7%, $p=0.03$) and hepatitis C virus co-infection (68.5% vs. 53.7%, $p=0.04$) were more common in men.

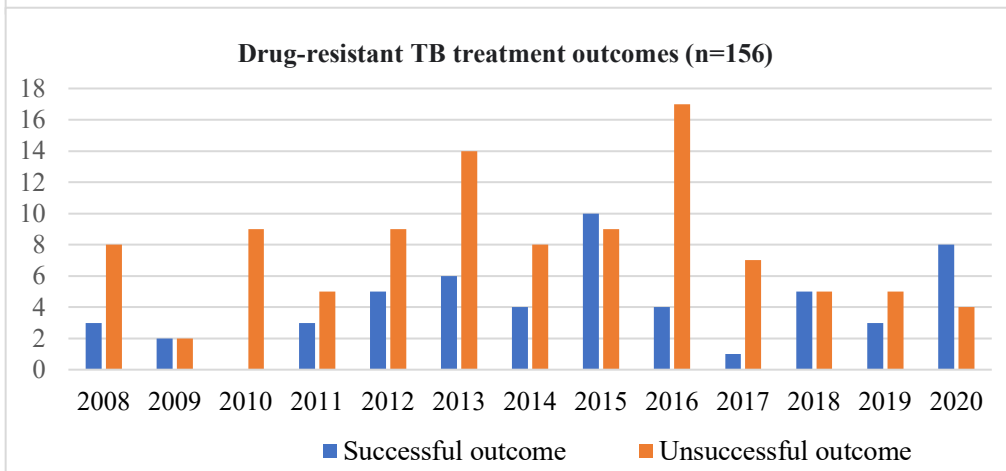
Based on the previous TB treatment history, 239 (69.3%) new cases and 106 (30.7%) previously treated cases were identified: 64 (61%) relapses, 10 (9.5%) treatment failures, and 32 (30.2%) returnees after loss to follow-up.

Of the 239 patients diagnosed with a new case of TB, 28 developed a relapse. Of the 72 previously treated patients, 6 patients had another relapse. The relapse rate per patient was 0.34. In the entire study population, the median time to the first relapse ($n=100$) was 54 months (IQR 35-95), whereas, to the second relapse ($n=6$), it was 74 months (IQR 31.5-166). The unadjusted odds ratio for TB relapse ($n=311$) was statistically significantly associated with unemployment (OR 4.2; 95% CI: 1.46-12.12; $p=0.008$), smoking (OR 4.18; 95% CI: 1.45-12.05; $p=0.008$), and drug-resistant TB (OR 2.28; 95% CI: 1.33-3.89; $p=0.003$). The same TB risk factors were confirmed by multivariable logistic regression ($n=298$): unemployment (aOR 4.11; 95% CI: 1.40-12.03; $p=0.01$), smoking (aOR 3.69; 95% CI: 1.26-10.83; $p=0.02$), and drug-resistant TB (aOR 2.13; 95% CI: 1.22-3.73; $p=0.01$).

116 (61.4%) cases of drug-susceptible TB and 54 (34.6%) cases of drug-resistant TB had a successful treatment outcome (Figure 4.1.1).



Treatment outcome (n=189)	n	%
Successful outcome	116	61.4
Cured	103	54.5
Treatment completed	3	6.9
Unsuccessful outcome	73	38.6
Treatment failed	4	2.1
Died	33	17.5
Loss to follow-up	28	14.8
Not evaluated	8	4.2



Treatment outcome (n=156)	n	%
Successful outcome	54	34.6
Cured	45	28.8
Treatment completed	9	5.8
Unsuccessful outcome	102	65.4
Treatment failed	0	0
Died	49	31.4
Loss to follow-up	40	25.6
Not evaluated	13	8.3

Figure 4.1.1. Dynamics of TB treatment outcomes in TB/HIV co-infected patients in Lithuania (n=345)

TB: Tuberculosis; HIV: Human immunodeficiency virus

Dynamics of active tuberculosis prevalence and incidence in HIV-infected persons in Lithuania

Between 2008 and 2020, 345 cases of active tuberculosis (TB) in 311 HIV-positive patients (9.1%) were registered in the State TB Information System. The highest number of TB cases was identified in Vilnius County (33.9%), followed by Klaipėda (26.1%), Kaunas (10.7%), Šiauliai (5.2%) and Panevėžys (5%) counties (Table 4.1.3).

Table 4.1.3. Distribution of TB cases among people with HIV and in the general population in Lithuania by county, 2008-2020 [9]

	County					Lithuania
	Vilnius	Klaipėda	Šiauliai	Kaunas	Panevėžys	
TB cases among PWH, n (%)	117 (33.9)	90 (26.1)	28 (5.2)	37 (10.7)	17 (5.0)	345 (100.0)
TB cases in Lithuania, n (%)	4,417 (21.5)	2,520 (12.3)	2,120 (10.3)	3,796 (18.5)	1,725 (8.4)	20,528 (100.0)

PWH: People with HIV; TB: Tuberculosis; HIV: Human immunodeficiency virus

Looking at the dynamics of all TB cases – both new and previously treated – among PWH, the number of TB cases was increasing since 2012, relatively stabilised between 2017 and 2018, and then increased again in 2019, with 32 cases. The highest number of active TB cases was determined in 2015 with 47 cases, 60% of which were new cases. The number of drug-resistant TB cases was evolving accordingly: the proportion of drug-resistant TB cases did not decrease; it ultimately peaked in 2020 at 66.7% (Table 4.1.4).

Table 4.1.4. Active tuberculosis cases in the HIV-infected population in Lithuania, 2008-2020 [9]

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
All TB cases among PWH, n	18	13	19	18	29	35	32	47	38	20	26	32	18
New TB cases among PWH, n (%)	14 (77.8)	12 (92.0)	13 (68.4)	15 (83.3)	25 (86.2)	27 (77.1)	23 (71.9)	32 (68.1)	23 (60.5)	8 (40.0)	14 (53.8)	20 (62.5)	13 (72.2)
Previously treated TB cases among PWH, n (%)	4 (22.2)	1 (8.0)	6 (31.6)	3 (16.7)	4 (13.8)	8 (22.9)	9 (28.1)	15 (31.9)	15 (39.5)	12 (60.0)	12 (46.2)	12 (37.5)	5 (27.8)
Drug-susceptible TB cases among PWH, n (%)	7 (38.9)	9 (69.2)	10 (52.6)	10 (55.6)	15 (51.7)	15 (42.9)	20 (62.5)	28 (59.6)	17 (44.7)	12 (60.0)	16 (61.5)	24 (75.0)	6 (33.3)
Drug-resistant TB cases among PWH, n (%)	11 (61.1)	4 (30.8)	9 (47.4)	8 (44.4)	14 (48.3)	20 (57.1)	12 (37.5)	19 (40.4)	21 (55.3)	8 (40.0)	10 (38.5)	8 (25.0)	12 (66.7)
Cumulative number of PWH, n [34]	1,401	1,581	1,734	1,900	2,060	2,237	2,378	2,535	2,749	3,012	3,172	3,323	3,431

PWH: People with HIV; TB: Tuberculosis

Risk factors associated with drug-resistant tuberculosis

Univariable and multivariable logistic regression analyses were performed to determine the association between drug-resistant TB and demographic and clinical factors for both new and previously treated TB cases.

On the grounds of using univariable logistic regression analysis of new TB cases (n=237), imprisonment (OR 3.28; 95% CI: 1.44-7.46; p=0.01), IDU (OR 1.89; 95% CI: 1.07-3.36; p=0.03), and HIV acquisition by IDU (OR 2.31; 95% CI: 1.27-4.18; p=0.01) were associated with drug-resistant TB.

Univariable logistic regression analysis of previously treated TB cases (n=104) revealed that imprisonment (OR 3.50; 95% CI: 1.09-11.29; p=0.04), IDU (OR 2.99; 95% CI: 1.35-6.65; p=0.01) and loss to follow-up (OR 3.67; 95% CI: 1.39-9.64; p=0.008) were associated with drug resistant TB.

Figures 4.1.2 and 4.1.3 show the final model of the multivariable logistic regression analysis: imprisonment was the only factor associated with drug-resistant TB in both new and previously treated TB cases.

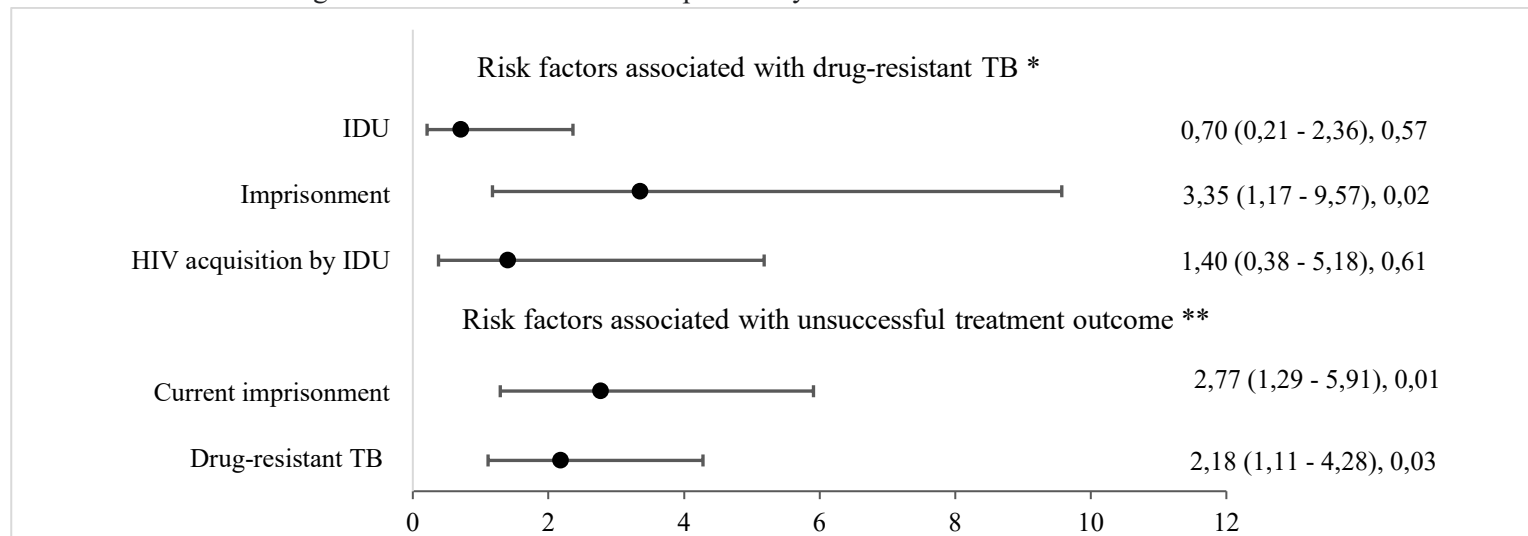


Figure 4.1.2. Multivariable analysis of factors associated with drug-resistant TB and unsuccessful treatment outcomes in new TB-HIV cases in Lithuania, 2008-2020 (n=239)

TB: Tuberculosis; HIV: Human immunodeficiency virus; IDU: Any-time intravenous drug use; CI: Confidence interval

* 148 cases included, 91 cases excluded due to missing data. Description of the multivariable model: N=148, LR χ^2 =9.76, df=3, p=0.021, Hosmer-Lemeshow χ^2 =0.98, df=3, p=0.806, Nagelkerke R²=0.09

** 154 cases included, 85 cases excluded. Description of the multivariable model: N=154, LR χ^2 =11.99, df=2, p=0.002, Hosmer-Lemeshow χ^2 =0, df=2, p=1, Nagelkerke R²=0.1

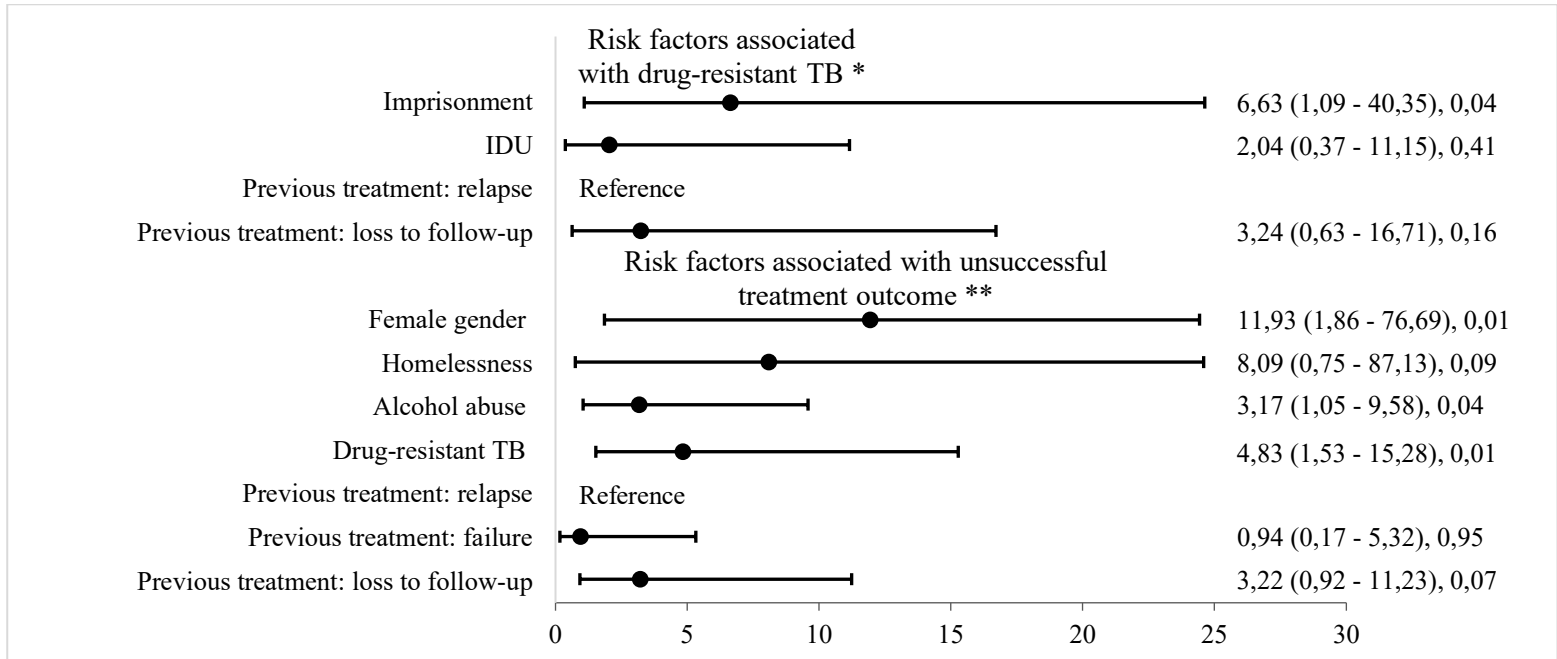


Figure 4.1.3. Multivariable analysis of factors associated with drug-resistant TB and unsuccessful treatment outcomes in previously treated TB-HIV cases in Lithuania, 2008-2020 (n=106)

TB: Tuberculosis; HIV: Human immunodeficiency virus; IDU: Any-time intravenous drug use; CI: Confidence interval

* 49 cases included, 57 cases excluded due to missing data. Description of the multivariable model: N=49, LR $\chi^2=18.82$, df=3, p<0.001, Hosmer-Lemeshow $\chi^2=0.33$, df=3, p=0.427, Nagelkerke R²=0.43

** 90 cases included, 16 cases excluded. Description of the multivariable model: N=90, LR $\chi^2=32.54$, df=6, p<0.001, Hosmer-Lemeshow $\chi^2=8.05$, df=8, p=0.429, Nagelkerke R²=0.41

Risk factors associated with unsuccessful treatment outcome

In 125/239 (52.3%) new TB cases and 45/106 (42.5%) previously treated TB cases, the treatment outcome was unsuccessful.

Univariable logistic regression analysis of new TB cases showed that a history of imprisonment (OR 2.59; 95% CI: 1.3-5.19; $p=0.01$) and drug-resistant TB were associated with unsuccessful treatment outcome (OR 2.49; 95% CI: 1.45-4.24; $p=0.001$). Current imprisonment was a risk factor for unsuccessful treatment outcome (OR 2.65; 95% CI: 1.26-5.57; $p=0.01$). Multivariable logistic regression analysis revealed that current imprisonment (aOR 2.77; 95% CI: 1.29-5.91, $p=0.01$), and drug-resistant TB (aOR 2.18; 95% CI: 1.11-4.28, $p=0.03$) were risk factors for unsuccessful treatment outcome (Figure 4.1.2).

Univariable logistic regression analysis of previously treated TB cases showed that the female gender (OR 5.27; 95% CI: 1.12-24.86; $p=0.04$), homelessness (OR 8.41; 95% CI: 1.02-69.21; $p=0.048$), alcohol abuse (OR 2.57; 95% CI: 1.02-69.21; $p=0.03$), drug-resistant TB (OR 4.2; 95% PI: 1.83-9.63; $p=0.001$) and loss to follow-up (OR 6.20; 95% CI: 2.07-18.54; $p=0.001$) were associated with higher rates of unsuccessful treatment. In multivariable logistic regression, the female gender (aOR 11.93; 95% CI: 1.86-76.69; $p=0.01$), alcohol abuse (aOR 3.17; 95% CI: 1.05-9.58; $p=0.04$) and drug-resistant TB (aOR 4.83; 95% CI: 1.53-15.28; $p=0.01$) were associated with unsuccessful treatment outcome (Figure 4.1.3).

4.2. Prevalence of latent tuberculosis infection among people with HIV, comparison with HIV-uninfected individuals and associated risk factors

Demographic and clinical characteristics of HIV-infected and HIV-uninfected individuals tested for LTBI

In total, 834 patients enrolled: 391 HIV-positive and 443 HIV-uninfected individuals. Among PWH, all were Caucasian, 272 (69.8%) were male, and the median age was 41 years (IQR 36-48). Among HIV-uninfected patients, all patients were Caucasian, 290 (65.5%) were male, and the median age was 43 years (IQR 36-50). The demographic and clinical characteristics of the study participants are presented in Table 4.2.1.

The median CD4+ T-cell count in the IGRA/TST trial was lower in Klaipėda Infectious Diseases Centre than in Vilnius: 343 (IQR 182-561) cells/mm³ compared with 496 (IQR 287-674) cells/mm³, $p<0.001$, and compared with Šiauliai: 343 (IQR 182-561) cells/mm³ compared with 617 (IQR 386-799) cells/mm³, $p<0.001$ (Table 4.2.2).

Table 4.2.1. Socio-demographic and clinical features of the enrolled patients according to LTBI status in PWH and HIV-uninfected individuals (n=834)

Characteristic		PWH (n=391)				HIV-uninfected individuals (n=443)			
		LTBI (n=80), n (%)	No LTBI (n=311), n (%)	Crude OR (95% CI)	P-value	LTBI (n=68), n (%)	No LTBI (n=375), n (%)	Crude OR (95%CI)	P-value
Gender	Male	58 (72.5)	215 (69.1)	1.18 (0.68 - 2.03)	0.559	46 (67.7)	244 (65.1)	1.12 (0.65 - 1.95)	0.681
	Female	22 (27.5)	96 (30.9)			22 (32.3)	131 (34.9)		
Age	≤40 years	43 (53.8)	147 (47.3)	1.30 (0.79 - 2.12)	0.301	31 (45.6)	151 (40.3)	1.24 (0.74 - 2.09)	0.412
	>40 years	37 (46.2)	164 (52.7)			37 (54.4)	224 (59.7)		
Educational status	Not University	74 (92.5)	235 (75.6)	3.99 (1.67 - 9.53)	0.002	45 (66.2)	253 (67.5)	0.94 (0.55 - 1.63)	0.835
	University	6 (7.5)	76 (24.4)			23 (33.8)	122 (32.5)		
Unemployment	Yes	46 (57.5)	103 (33.1)	2.73 (1.65 - 4.51)	<0.001	9 (13.2)	52 (13.9)	0.95 (0.44 - 2.03)	0.889
	No	34 (42.5)	208 (66.9)			59 (86.8)	323 (86.1)		
History of contact with an active TB patient	Yes	12 (15)	43 (13.8)	1.10 (0.55 - 2.20)	0.788	12 (17.6)	23 (6.1)	3.28 (1.54 - 6.96)	0.002
	No/unknown	68 (85)	268 (86.2)			56 (82.4)	352 (93.9)		
History of imprisonment	Yes	51 (63.8)	91 (29.3)	4.25 (2.53 - 7.13)	<0.001	13 (19.1)	30 (8)	2.72 (1.34 - 5.53)	0.006
	No	29 (36.2)	220 (70.7)			55 (80.9)	345 (92)		
BCG-vaccinated	Yes	73 (91.3)	279 (89.7)	1.20 (0.51 - 2.82)	0.682	64 (94.1)	356 (95.2)	0.81 (0.27 - 2.47)	0.710
	No	7 (8.7)	32 (10.3)			4 (5.9)	18 (4.8)		
Anti-HCV positive (n=556)	Yes	55 (79.7)	96 (37.6)	6.01 (3.22 - 11.23)	<0.001	22 (50)	86 (45.7)	1.19 (0.61 - 2.29)	0.611
	No	14 (20.3)	159 (62.4)			22 (50)	102 (54.3)		
HBsAg positive (n=487)	Yes	3 (4.6)	9 (3.8)	1.22 (0.32 - 4.62)	0.775	2 (7.1)	27 (16.9)	0.38 (0.08 - 1.68)	0.200
	No	62 (95.4)	226 (96.2)			26 (92.9)	132 (83.1)		
Smoking	Yes	65 (81.2)	179 (57.6)	3.20 (1.75 - 5.85)	<0.001	24 (35.3)	125 (33.3)	1.09 (0.63 - 1.88)	0.753
	No	15 (18.8)	132 (42.4)			44 (64.7)	250 (66.7)		
Intravenous drug use, ever vs. never	Ever	55 (68.8)	100 (32.2)	4.71 (2.77 - 8.00)	<0.001	11 (16.2)	27 (7.2)	2.49 (1.17 - 5.29)	0.018
	Never	25 (31.2)	212 (67.8)			57 (83.8)	348 (92.8)		
Alcohol abuse	Yes	6 (7.5)	25 (8)	0.93 (0.37 - 2.34)	0.874	4 (5.9)	14 (3.7)	1.61 (0.51 - 5.05)	0.413
	No	74 (92.5)	286 (92)			64 (94.1)	361 (96.3)		
BMI, <18.5 kg/m ² vs. ≥18.5 kg/m ²	<18.5	2 (2.5)	11 (3.5)	0.70 (0.15 - 3.22)	0.646	2 (2.9)	6 (1.6)	1.86 (0.37 - 9.43)	0.452
	≥18.5	78 (97.5)	300 (96.5)			66 (97.1)	369 (98.4)		

Table 4.2.1 continue

Characteristic		PWH (n=391)				HIV-uninfected individuals (n=443)			
		LTBI (n=80), n (%)	No LTBI (n=311), n (%)	Crude OR (95% CI)	P- value	LTBI (n=68), n (%)	No LTBI (n=375), n (%)	Crude OR (95%CI)	P- value
CD4 count at the time of HIV diagnosis, ≤350 vs. >350 (cells/mm ³) (n=366)	≤350	28 (39.4)	181 (61.4)			-	-	-	-
	>350	43 (60.6)	114 (38.6)	2.44 (1.43 - 4.14)	0.001				
CD4 count at the time of IGRA/TST test, ≤350 vs. >350 (cells/μl) (n=385)	≤350	20 (25)	114 (37.4)			-	-	-	-
	>350	60 (75)	191 (62.6)	1.79 (1.03 - 3.12)	0.040				
HIV RNA at the time of HIV diagnosis, copies/ml (n=338)	<200	8 (12.1)	24 (8.8)			-	-	-	-
	≥200	58 (87.9)	248 (91.2)	0.70 (0.30 – 1.64)	0.414				
HIV RNA at the time of IGRA/TST test, copies/ml (n=380)	<200	46 (57.5)	183 (61)						
	≥200	34 (42.5)	117 (39)	1.16 (0.70 - 1.91)	0.570	-	-	-	-
On ART, yes vs. no (n=381)	Yes	49 (61.3)	201 (66.8)	0.79 (0.47 – 1.31)	0.356	-	-	-	-
	No	31 (38.7)	100 (33.2)						

PWH: People with human immunodeficiency virus; HIV: Human immunodeficiency virus; LTBI: Latent tuberculosis infection; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; TB: tuberculosis; BCG: Bacillus Calmette et Guérin; HCV: Hepatitis C virus; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; CD4: Cluster differentiation-4; IGRA: Interferon gamma release assay; RNA: Ribonucleic acid; ART: antiretroviral therapy Regarding HIV-related characteristics, the median CD4+ T-cell count at the time of HIV diagnosis was 317 (IQR 170-508) cells/mm³, and the median HIV-RNA was 21,250 (IQR 2,978-107,000) copies/ml. The median CD4+ T-cell count at the time of IGRA was 475 (IQR 269-673) cells/mm³, the median HIV-RNA was 39 (IQR 0-9,893) copies/mL, and 60.4% of patients had a viral load of <200 copies/mL. 67.2% of the IGRA patients were receiving ART at the time of IGRA, with a median ART duration of 35.2 (IQR 0.3-62.8) months.

Table 4.2.2. Prevalence of LTBI and related characteristics in the study centres

Centre	Vilnius	Šiauliai	Klaipėda	P-value
TB incidence per 100,000 population in the county in 2019-2021, ranges [16]	17.7-20.6	33.5-37.7	23.4-38.1	-
Enrolled PWH	N=258	N=59	N=74	-
- Median CD4 at the time of IGRA/TST, cells/mm ³ (IQR)	495 (287-674)	617 (386-799)	343 (182-561)	<0.001*
Enrolled HIV-uninfected individuals	N=213	N=120	N=110	-
Type of IGRA	QuantiFERON-TB Gold In-Tube	QuantiFERON-TB Gold In-Tube	LIOFeron TB/LTBI	-
IGRA and/or TST positivity, n (%)				
- PWH	59 (22.9%)	-	-	0.08**
- HIV-uninfected individuals	35 (16.4%)	-	-	
IGRA positivity, n (%)				
- PWH	49 (19.1%)	15 (25.4%)	6 (8.1%)	0.03*
- HIV-uninfected individuals	16 (8.8%)	15 (12.5%)	18 (12.8%)	0.44*
TST positivity, n (%)				
- PWH	22/243 (9.1%)	-	-	0.30**
- HIV-uninfected individuals	24/198 (12.1%)	-	-	
Kappa IGRA/TST (95% CI)				
- PWH	0.28 (0.12-0.43)	-	-	-
- HIV-uninfected individuals	0.15 (-0.03-0.33)	-	-	-
Positivity rate: IGRA vs. TST				
- PWH	19.1% vs. 9.1%	-	-	0.001**
- HIV-uninfected individuals	8.8% vs. 12.1%	-	-	0.21**

*Vilnius and Šiauliai Centres vs. Klaipėda Centre

**PWH vs. HIV-uninfected individuals

TB: Tuberculosis; PWH: People with human immunodeficiency virus; CD4: Cluster differentiation-4; HIV: Human immunodeficiency virus; IGRA: Gamma-interferon release assay; TST: Tuberculin skin test; CI: Confidence interval

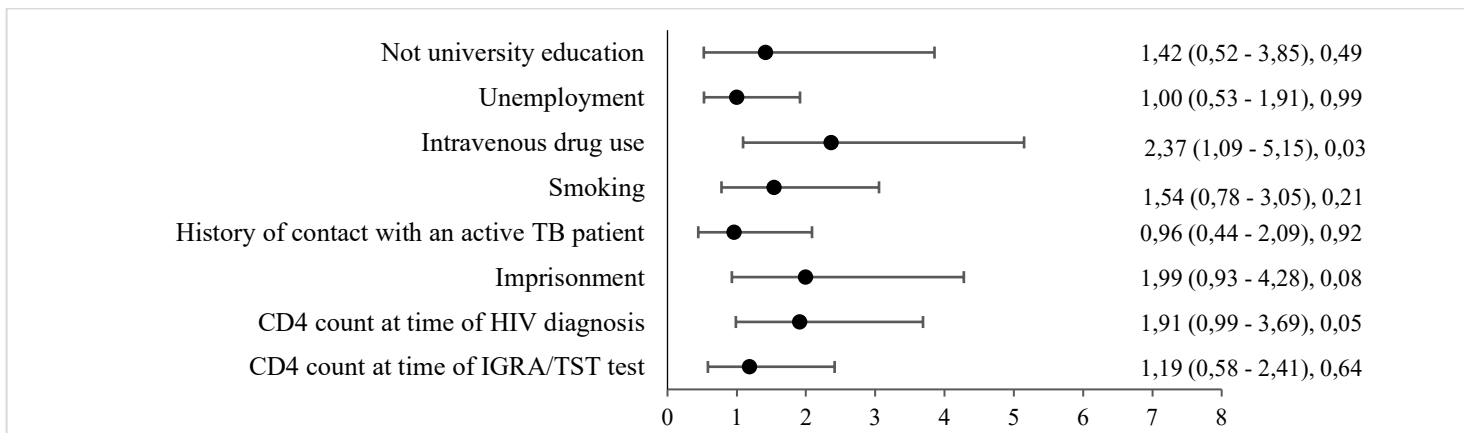
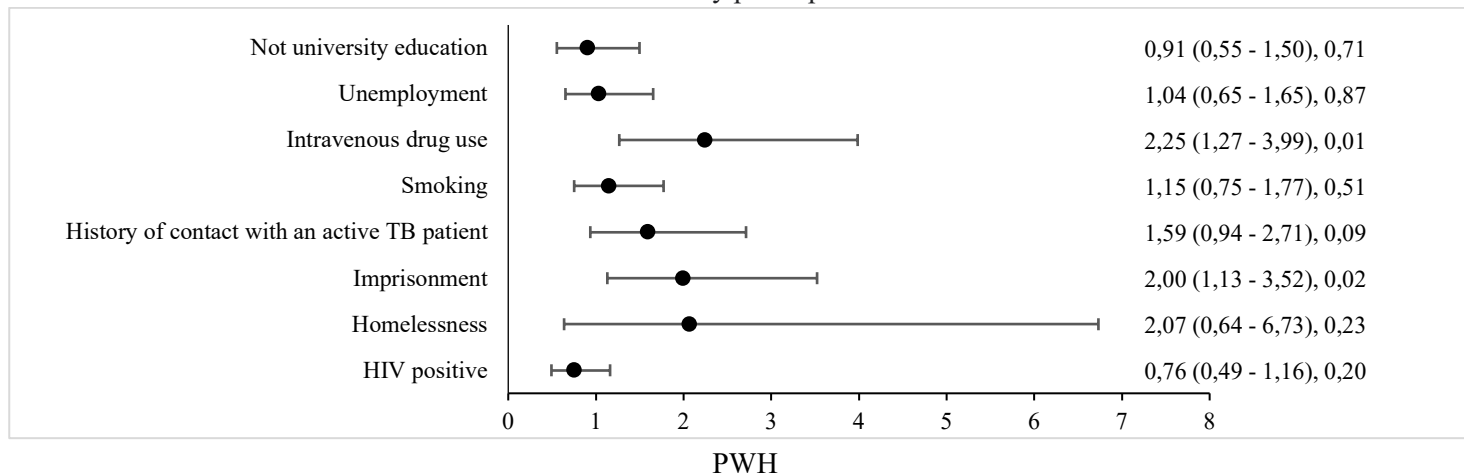
Prevalence of latent tuberculosis infection among people with HIV and comparison with HIV uninfected individuals

The prevalence of LTBI, as defined by a positive IGRA and/or TST, was higher in the PWH compared to the HIV-uninfected population: 20.5% vs. 15.3%; OR: 1.42; 95% CI: 1.02-2.03; $p=0.04$. The QFT-GIT test was carried out for 649 patients in Vilnius and Šiauliai, specifically, for 316 HIV-infected and 333 HIV-uninfected individuals. 64 (20.3%) HIV-infected patients tested positive for QFT-GIT. In the HIV-uninfected group, 31 (9.3%) showed a positive QFT-GIT. LIOFeron TB/LTBI in Klaipėda was performed in 184 HIV-positive and 110 HIV-uninfected participants. Positive LIOFeron TB/LTBI was detected in 6 out of 74 (8.1%) HIV-positive individuals and 18 out of 110 (12.8%) HIV-uninfected individuals. In Vilnius, TST was carried out for 254 HIV-positive and 201 HIV-uninfected individuals. 22/243 (9.1%) HIV-positive and 24/198 (12.1%) HIV-uninfected subjects tested positive ($p=0.30$).

Factors associated with latent tuberculosis infection among people living with HIV

Univariable (Table 4.2.1) and multivariable logistic regression analyses (Figure 4.2.1) were performed to determine the association between LTBI and the demographic and clinical characteristics in PWH. IDU (ORa: 2.37, 95% CI: 1.09-5.15; $p=0.029$) was the only significant association with LTBI found in the multivariable analysis (Figure 4.2.1).

All study participants



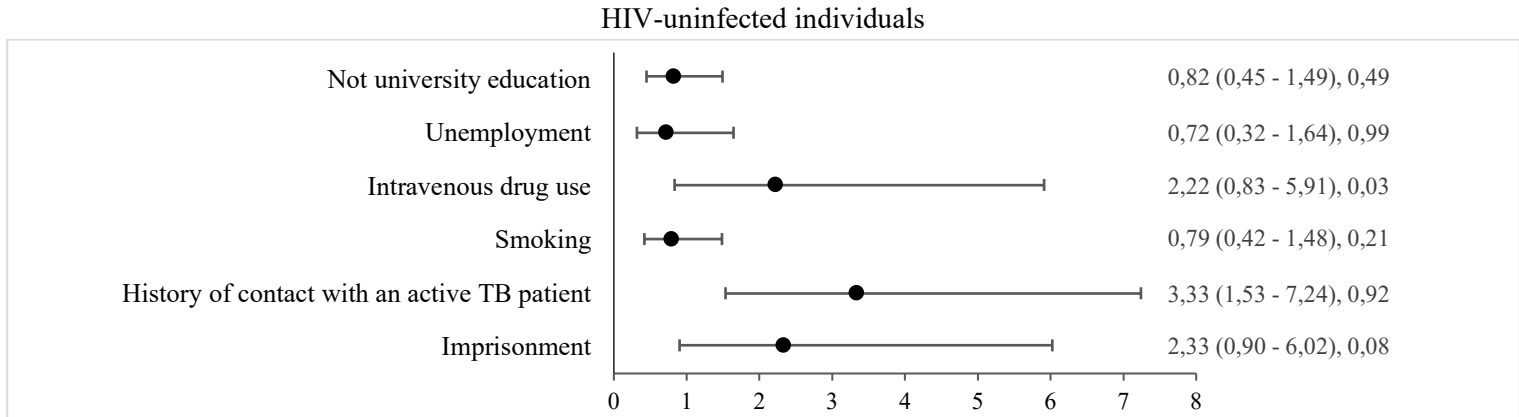


Figure 4.2.1. Multivariable analysis of factors associated with LTBI among all study participants, PWH and HIV-uninfected individuals in Lithuania.

LTBI: latent tuberculosis infection; PWH: People with human immunodeficiency virus; CI: Confidence interval; CD4: Cluster differentiation-4; HIV: Human immunodeficiency virus; TB: tuberculosis.

Only variables with p-value <0.10 in any of the two univariable analyses of PWH and HIV-uninfected individuals were included into multivariable analysis, except for hepatitis C, because of its close association with intravenous drug use, and CD4 count available only for PWH.

All study population model includes 834 patients.

PWH model includes 363 patients included, 28 patients excluded due to missing data.

HIV-uninfected individuals model includes 443 patients.

Factors associated with latent tuberculosis infection among all participants

The association between LTBI and demographic and clinical characteristics of the total population was assessed by univariable and multivariable logistic regression analysis. Multivariable logistic regression analysis revealed that IDU (aOR 2.25; 95% CI: 1.27-3.99; $p=0.01$) and imprisonment (aOR 1.99; 95% CI: 1.13-3.52; $p=0.02$) were risk factors for LTBI (Figure 4.2.1).

Factors associated with latent tuberculosis infection among HIV-uninfected individuals

The association between LTBI and demographic and clinical characteristics among HIV-uninfected individuals was assessed by using univariable (Table 4.2.1) and multivariable logistic regression analyses (Figure 4.2.1). In the multivariable logistic regression analysis, the only significant risk factor for LTBI was a history of contact with a patient with active TB (aOR 3.33; 95% CI: 1.53-7.24; $p=0.002$) (Figure 4.2.1)

4.3. Characteristics of the diagnostic TB tests used in people with HIV: the interferon-gamma isolation test and the tuberculin skin test. Optimisation of the diagnostic strategy for latent tuberculosis infection

In the prospective study, LTBI was detected by a positive IGRA test in 70 out of 391 HIV-positive individuals (17.9%). The median CD4⁺ T-cell count was 584 (IQR 347-739) cells/mm³ in patients with a positive IGRA and 463 (IQR 266-655) in those with a negative IGRA ($p=0.01$). Among the HIV-infected patients, positive IGRAs were more frequently detected in the Adult Infectious Diseases Department of Šiauliai Republican Hospital (25.4%), compared to positive IGRAs detected in the Infectious Diseases Centre of VUH SK (19.1%) and in the Department of Infectious Diseases of Klaipėda University Hospital (8.1%) ($p=0.03$). Accordingly, the highest median CD4⁺ T-cell counts at the time of IGRA were found in the Adult Infectious Diseases Department of Šiauliai Republican Hospital (617/mm³, IQR 386-799), compared with those found in the Centre for Infectious Diseases of VUH SK (495/mm³, IQR 287-674) and in the Department of Infectious Diseases of Klaipėda University Hospital (343/mm³, IQR 182-561) (Table 4.2.2).

LTBI was identified by positive TST in 22 out of 243 HIV-infected patients (9.1%). The median CD4⁺ T-cell count was 686 (IQR 496-858) cells/mm³ in the patients with positive TST and 484 (IQR 267-665) cells/mm³ in those with negative TST ($p<0.001$).

TST was performed in 254 HIV-infected individuals. Of these, 11 (4.3%) did not attend for the evaluation. Excluding those individuals who did not attend for TST evaluation, TST and QFT-GIT results were obtained and evaluated in 243 HIV-infected patients. Of these, 189 (77.8%) had negative TST and QFT-GIT results, and 12 (4.9%) had positive TST and QFT-GIT results (Figure 4.3.1).

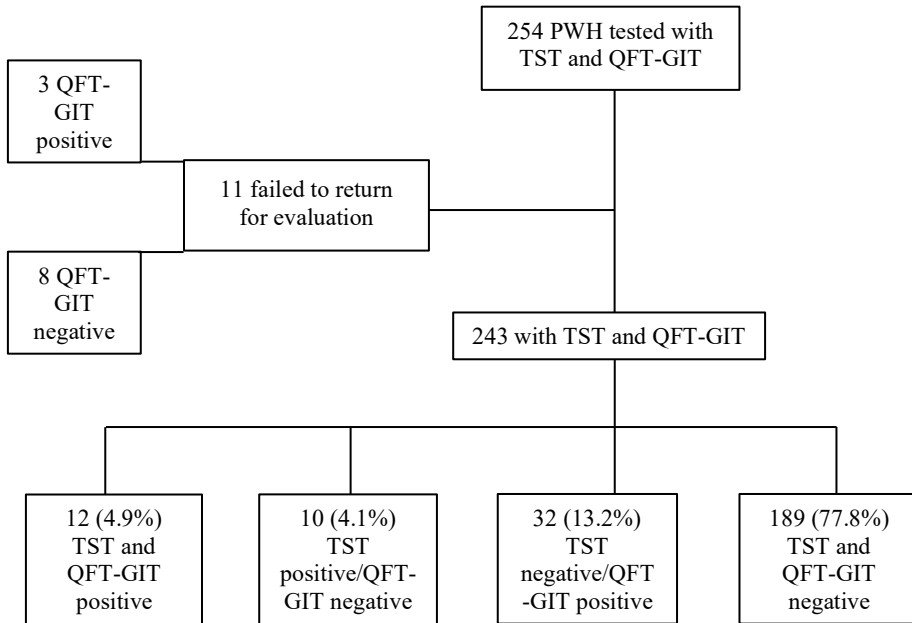


Figure 4.3.1. Flow chart showing of the numbers of PWH tested with TST and QFT-GIT in Vilnius University Hospital

PWH: People with human immunodeficiency virus; HIV: Human immunodeficiency virus; QFT-GIT: Quantiferon-TB Gold in-Tube; TST: Tuberculin skin test

The overall agreement between QFT-GIT and TST (positive and negative results) was fair: kappa=0.23 (95% CI 0.09-0.34). Among PWH, the concordance rate between QFT-GIT and TST was fair: kappa=0.28 (95% CI: 0.12-0.43) (Table 4.3.1).

Table 4.3.1. Agreement between QFT-GIT and TST (≥ 5 mm)

Results	PWH	HIV-uninfected individuals
Positive TST and positive QFT-GIT	12	5
Negative TST and negative QFT-GIT	189	161
Negative TST and positive QFT-GIT	32	13

Table 4.3.1 continue

Results	PWH	HIV-uninfected individuals
Positive TST and negative QFT-GIT	10	19
Kappa (95% CI)	0.28 (0.12-0.43)	0.15 (-0.03-0.33)
Total	243 (11 cases not returned for TST evaluation)	198 (3 cases not returned for TST evaluation)

PWH: People with human immunodeficiency virus; HIV: Human immunodeficiency virus; QFT-GIT: Quantiferon-TB Gold in-Tube; TST: Tuberculin skin test; Kappa: Cohen's kappa coefficient; CI: Confidence interval

When assessing the association between CD4 cell count (<200 and 200/mm³) and IGRAs and TST, positive IGRAs and positive TSTs were observed more frequently in patients with a CD4 count of ≥200/mm³, although a statistically reliable association was not confirmed (Tables 4.3.2 and 4.3.3). The median CD4 cell count (686 cells/mm³, IQR 496-858) was higher in patients with LTBI diagnosed with positive TST compared to patients with LTBI diagnosed with positive IGRA (584 cells/mm³, IQR 347-739) (p=0.04).

Table 4.3.2. Differences in CD4+ T cell counts and IGRA values among HIV-infected individuals

	CD4 <200/mm ³	CD4 ≥200/mm ³	P-value	CD4 median, mm ³ (IQR)	P-value
Patients tested for LTBI using IGRA, n (%)	63 (16.1)	328 (83.9)	-	477 (270-673)	-
Positive IGRA, n (%)	9/63 (14.3)	61/328 (18.6)	0.41	584 (347-739)	0.01
Negative IGRA, n (%)	54/63 (85.7)	267/328 (81.4)		463 (266-655)	

LTBI: latent tuberculosis infection; HIV: Human immunodeficiency virus; IGRA: Gamma-interferon release assay

Table 4.3.3. Differences in CD4+ T cell counts and TST values among HIV-infected individuals

	CD4 <200/mm ³	CD4 ≥200/mm ³	P-value	CD4 median, mm ³ (IQR)	P-value
Patients tested for LTBI using TST, n (%)	37 (15.2)	206 (84.8)	-	498 (281-678)	-
Positive TST, n (%)	1/37 (2.7)	21/206 (10.2)	0.14	686 (496-858)	<0.001
Negative TST, n (%)	36/37 (97.3)	185/206 (89.8)		484 (267-665)	

LTBI: latent tuberculosis infection; HIV: Human immunodeficiency virus; TST: Tuberculin skin test

The results of the prospective study showed that TST is not an acceptable test for the diagnosis of LTBI among HIV-infected people in Lithuania due to its lower sensitivity in patients with low CD4+ T-cell counts. The applicability of TST is also limited by tuberculin storage requirements, the need for a repeat visit for test evaluation and the partial (95.7%) assessment of results in our study due to patient no-show for result evaluation.

4.4. Diagnostic value of clinical and radiological symptoms and signs for the diagnosis of active tuberculosis and an algorithm for the diagnosis of active tuberculosis in people with HIV

Eighty-four HIV-infected patients were screened for active TB: 70 (83.3%) tested positive for IGRAs, 10 (11.9%) tested positive for TST, and 4 (4.8%) tested positive for clinical symptom(s). They were referred to a pulmonologist's consultation to confirm or exclude active TB by laboratory and radiological investigations (Table 4.4.1). Active TB was diagnosed in 3 out of 84 (3.6%) patients (Table 4.4.2).

Table 4.4.1. Clinical and radiological symptoms and signs among HIV-infected patients tested for active TB

	Symptom(s) and/or sign(s) among patients selected for testing for active TB, n (%)	Symptom(s) and/or sign(s) among patients diagnosed with active TB, n (%)
Clinical symptom(s)	4/84 (4.8)	2/3 (66.7)
Positive IGRA	70/84 (83.3)	2/3 (66.7)
Clinical symptom(s) and positive IGRA	3/84 (3.6)	2/3 (66.7)
Radiological* signs of active TB	3/84 (3.6)	3/3 (100)
Clinical symptom(s) of active TB, positive IGRA and radiological* evidence of active TB	1/84 (1.2)	1/3 (33.3)

*84 patients underwent chest X-ray, 2 patients underwent chest CT

During the study period, three cases of active TB were detected in HIV-infected persons (Table 4.4.2).

Table 4.4.2. Active tuberculosis cases detected among HIV-positive people during the prospective study period and their clinical characteristics

n.	Age, years	Gender	CD4+ T cell count at the time of enrolment, mm ³	On ART	Screening for LTBI		Evaluation for active TB				
					IGRA	TST	Clinical symptom	Chest X-ray	Chest CT scan	Sputum culture	GeneXpert MTB/RIF in BAL
1	43	Male	187	Yes	Positive (<i>QuantiFERON-TB Gold In-Tube</i>)	Negative	Current cough	Normal	Multiple calcified foci in the lungs (R>L), RS6 irregularly shaped focus with pleural deformity and spikes – observe the dynamics after 3-6 months	Negative	Positive
2	47	Female	267	Yes	Negative (<i>LIOFeron TB/LTBI</i>)	-	Current cough, weight loss	Bilateral infiltration	-	Positive	-
3	39	Male	287	Yes	Positive (<i>QuantiFERON-TB Gold In-Tube</i>)	Negative	-	Normal	Foci in the upper and lower lobes of the right lung. Single foci in the lower lobes of the left lung	Positive	Positive

TB: Tuberculosis; LTBI: latent tuberculosis infection; ART: antiretroviral therapy; IGRA: Gamma-interferon release assay; TST: Tuberculin skin test; CT: computed tomography; BAL: bronchoalveolar lavage

Given the low number of active TB cases detected during the study period, the low power of the test and the random nature of the results of the diagnostic values, no diagnostic values were calculated.

All three clinical and radiological symptoms and signs were found in only one patient diagnosed with active TB (radiological signs of TB identified by CT scan). Therefore, testing of an HIV-infected patient for active TB should be a composite assessment of clinical symptoms, IGRAs and CD4+ T-cell count. Patients with clinical symptoms of active TB and/or a positive IGRA should be referred to a pulmonologist for evaluation for active TB. In patients with no clinical symptoms of active TB and a negative IGRA, assess CD4+ T-cell count. If $CD4 \geq 200/mm^3$, assess for clinical signs of active TB at each scheduled visit. For $CD4 < 200/mm^3$, we recommend assessing clinical symptoms of active TB at each scheduled visit and repeat the IGRA when $CD4 \geq 200/mm^3$ (Figure 4.4.1).

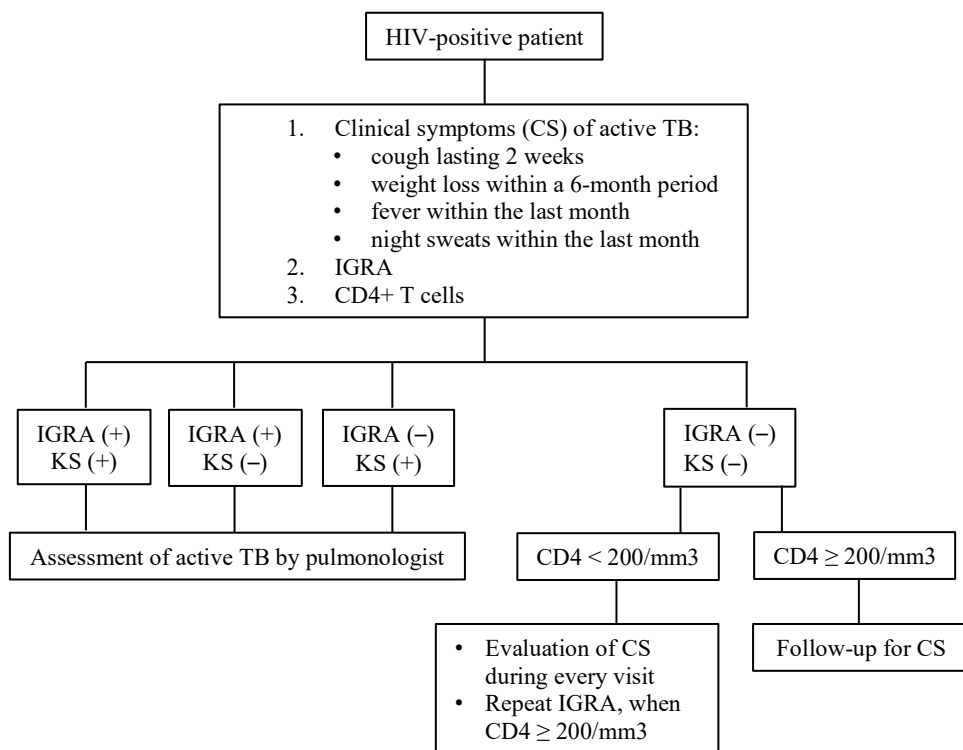


Figure 4.4.1. Recommended testing for active TB among people with HIV in Lithuania

IGRA: Gamma-interferon release assay; TB: Tuberculosis

4.5. Assessment of the effectiveness, acceptability and feasibility of a testing programme for latent and active tuberculosis infection in the HIV-infected population

In a prospective study, IGRA was offered and performed in 391 patients. All (100%) of the patients who were offered LTBI screening with IGRA consented to undergo IGRA (Table 4.5.1). The rate of positive IGRAs was 17.9% among the HIV-infected patients and 11.1% among the HIV-uninfected patients, $p=0.01$. Considering the high rate of positive IGRAs among the HIV-infected patients, the lower risk of false-negative results, and the positive attitude of the patients towards the test (all patients consented to IGRA), an LTBI testing programme with IGRA is effective, acceptable, and feasible.

Table 4.5.1. Overall testing characteristics of LTBI among PWH in the study centres

	Vilnius University Hospital Infectious Diseases Centre	Klaipėda University Hospital Infectious Diseases Department	Šiauliai Republican Hospital Infectious Diseases Department	Total
Interferon gamma release assay				
Test offered, n	258	74	59	391
Tested, n (%)	258 (100)	74 (100)	59 (100)	391 (100)
Tuberculin skin test				
Test offered, n	254	-	-	254
Test performed, n (%)	254 (100)	-	-	254 (100)
Test evaluated, n (%)	243 (95.7)	-	-	243 (95.7)
Lost to follow-up for the evaluation, n (%)	11 (4.3)	-	-	11 (4.3)

LTBI: latent tuberculosis infection; PWH: people with HIV

TST was offered and performed in 254 patients. All (100%) of the patients offered TST consented to the performance of test. The response rate for TST evaluation was 95.7% (243/254) (Table 4.5.1). The rate of positive TST was 8.8% in the HIV-positive patients, lower than in the HIV-uninfected patients (12.1%), although no statistically significant difference was found ($p=0.21$). Given the lower sensitivity of TST among the HIV-infected

individuals, and the lower response rate to TST evaluation due to patient non-attendance for evaluation, testing for LTBI by using TST is not effective, acceptable, or feasible for HIV-infected individuals.

During the study period, active TB was detected in 2 out of 80 individuals (2.5%) diagnosed with LTBI. One patient was diagnosed with active TB after the assessment of the current clinical symptoms of active TB and referred to a pulmonologist for investigation, although the IGRA was negative. All the patients referred for the evaluation of active TB visited and were consulted by a pulmonologist. Given that a positive IGRA may be a false negative in immunodeficient patients, an assessment of the clinical symptoms of active TB is important for the efficacy of an active TB testing programme. Given the high response rate of active TB testing (100%), active TB testing using IGRA, screening for clinical symptoms of active TB, and referral to a pulmonologist is acceptable and feasible for HIV-infected patients.

CONCLUSIONS

1. The prevalence of active tuberculosis in PWH in Lithuania between 2008 and 2020 was 9.1%. The highest prevalence of active TB during the study period was identified in Vilnius County. In terms of the dynamics of TB incidence among PWH, an increase was observed between 2012 and 2016, and since 2019. The social factors among TB-HIV co-infected patients identified: unemployment, imprisonment, injecting drug use, and alcohol abuse. More than a third of PWH were diagnosed with drug-resistant TB, which is significantly associated with the unsuccessful treatment outcome. The main risk factor for drug-resistant TB in PWH is imprisonment.
2. The prevalence of LTBI in Lithuania is higher among PWH (20.5%) compared to HIV-uninfected individuals (15.3%). The most important risk factor for LTBI in HIV-infected individuals is injecting drug use and in HIV-uninfected individuals – a contact with a person with active TB.
3. IGRA is a more effective test than TST for the diagnosis of LTBI in PWH because it is denoted by a higher sensitivity, the test result has no association with previous BCG vaccination, less influenced by HIV-induced immunosuppression, and it does not require an additional patient visit to evaluate the test result. IGRA should be used for the detection of LTBI in PWH.
4. The algorithm for active TB diagnosis in PWH is complex and multidisciplinary: TB clinical symptoms, IGRA, and CD4+ T-cell

count are assessed, and, in the presence of positive markers (clinical symptoms and/or positive IGRA), a referral to pulmonology is made. In the absence of TB clinical symptoms and in the presence of a negative IGRA test, ongoing assessment of TB clinical symptoms during scheduled consultations is important, as well as an assessment of the need for repeating the IGRA test, taking into account the CD4+ T-cell counts of persons at risk (IDU, imprisonment).

5. A screening programme of testing HIV-infected patients for latent and active TB infection which includes assessment of the clinical symptoms of active TB, results of IGRA testing, and pulmonologist testing is efficient, acceptable and feasible in clinical practice.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. To carry out the programmatic active TB case management for HIV-positive persons, primarily among the identified at-risk groups: people in prison, and people injecting drugs.
2. In assessing the association of latent tuberculosis infection (LTBI) with injecting drug use in the HIV-infected population, implement an integrated treatment approach of HIV, HCV, TB and opioid dependence, starting with assessment for LTBI and ensuring patient-centred care.
3. Due to the higher prevalence of LTBI in the HIV-infected population and the revealed associated risk factors, and the different characteristics of the tests used to diagnose LTBI, continue to conduct studies on the prevalence of LTBI in HIV-infected and HIV-uninfected people to identify other potential risk groups for LTBI, and to develop and implement a programmatic case management approach for LTBI among HIV-infected people.

CURRICULUM VITAE

Vardas, pavardė	Elžbieta Matulytė
Informacija kontaktams	elzbieta.matulyte@mf.vu.lt
Išsilavinimas	<ul style="list-style-type: none">➤ 2008 – 2014 m. Vilniaus Universitetas Medicinos fakultetas, Medicina, medicinos gydytojas➤ 2014 – 2018 m. Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, Infekcinių ligų rezidentūra➤ Nuo 2018 m. spalio 1 d. Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika, doktorantūra
Dabartinė darbovietė	<ul style="list-style-type: none">➤ Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikos, Infekcinių ligų centras, infekcinių ligų gydytoja➤ Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika, jaunesnioji asistentė➤ Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, doktorantė
Kvalifikacijos tobulinimas	<ul style="list-style-type: none">➤ Europos klinikinių mikrobiologų ir infektologų draugijos kongresas 2017, Viena, Austrija, pristatytas žodinis pranešimas „Seven-year analysis of aetiology, clinical characteristics and

outcomes of community acquired bacterial meningitis in a Lithuanian university hospital”

- 2017 m. 2 sav. praktika infekcinių ligų klinikoje „Institutul national de boli infectioase prof. dr. Matei Bals“. Įgytas ŽIV/AIDS bei kitų lytiškai plintančių ligų mokomosios programos Nacionaliniame Bukarešto infekcinių ligų institute bei Europos ŽIV/AIDS bei infekcinių ligų akademijoje Rumunijoje sertifikatas.
- Tarptautinės AIDS draugijos konferencija, 2017, Paryžius, Prancūzija
- Europos AIDS klinikinės draugijos kongresas, 2017, Milanai, Italija (*dalyvauta gavus jaunojo mokslininko stipendiją*)
- Europos infekcijų kontrolės komiteto kursas „Infekcijų prevencija ir kontrolė“ (bazinis modulis), 2018, Groningenas, Nyderlandai
- Europos klinikinių mikrobiologų ir infektologų draugijos kongresas 2018, Madridas, Ispanija
- 3-ioji Rytų ir Centrinės Europos konferencija, 2018, Varšuva, Lenkija
- Europos klinikinių mikrobiologų ir infektologų draugijos kursai „Tuberkuliozė ir kitos mikobakterinės infekcijos“, 2018, Italija (*dalyvauta gavus jaunojo mokslininko stipendiją*)
- 4-asis Centrinės ir Rytų Europos susitikimas „Virusiniai hepatitai ir ŽIV infekcija“, 2018, Praha, Čekija
- HepHIV 2019, Bukareštas, Rumunija
- 2019 m. 2 sav. praktika infekcinių ligų klinikoje „Klinika Chorob Zakachnych dla Doroslych“ Varšuvoje, Lenkijoje

- Europos klinikinių mikrobiologų ir infektologų draugijos kongresas 2019, Amsterdamas, Olandija
- Europos AIDS klinikinės draugijos Vasaros mokykla, 2019, Montpeljė, Prancūzija
- Europos AIDS klinikinės draugijos kongresas, 2019, Bazelis, Šveicarija (*dalyvauta gavus jaunojo mokslininko stipendiją*)
- Londono Universiteto Koledžo trumpasis kursas „Mokslinio tyrimo metodai: ŽIV, seksualinė medicina ir infekcinės ligos” 2019, Londonas, Jungtinė Karalystė
- Tarptautinė konferencija „Infektologija 2021”, 2021, online
- Europos klinikinių mikrobiologų ir infektologų draugijos kongresas 2021, online (*dalyvauta gavus jaunojo mokslininko stipendiją*)
- Europos AIDS klinikinės draugijos kongresas, 2021, Londonas, Jungtinė Karalystė (*dalyvauta gavus Europos AIDS klinikinės draugijos stipendiją*)
- 2021 m. 2 sav. stažuotė Sorbonos Universitete, INSERM, Paryžiuje, Prancūzijoje: dalyvauta laimėjus Europos AIDS klinikinės draugijos Karjeros vystymo programą, (angl. *Career Development Fellowship Programme*), mentorė – prof. Dominique Costagliola, INSERM, Sorbonos Universitetas
- Europos klinikinių mikrobiologų ir infektologų draugijos kongresas 2022, Lisabona, Portugalija
- Europos AIDS klinikinės draugijos Jaunųjų mokslininkų (angl. *YING*) konferencija 2022, Briuselis, Belgija

- HIV Glasgow 2022, Glazgas, Jungtinė Karalystė
- Europos klinikinių mikrobiologų ir infektologų draugijos kongresas 2023, Danija, Kopenhaga
- Nuo 2023 m. birželio mėn. Europos klinikinių mikrobiologų ir infektologų draugijos 2 metų trukmės Antimikrobinio valdymo mokymai (angl. *Antimicrobial Stewardship Certificate 2023-2025*)
- Europos klinikinių mikrobiologų ir infektologų draugijos kursai „Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės rengiant infekcinių ligų, infekcijų kontrolės ir klinikinės mikrobiologijos gaires“, Paryžius, Prancūzija
- Europos AIDS klinikinės draugijos kongresas, 2023, Varšuva, Lenkija

Darbo patirtis

- 2014 – 2018 m. Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikos, Infekcinių ligų centras, gydytoja rezidentė (infekcinės ligos)
- 2015 – 2018 m. Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikos, Infekcinių ligų centras, Priėmimo-skubios pagalbos skyrius, medicinos gydytoja
- 2017 – 2019 m. rugpjūčio 31 d. Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, lektorė
- 2018 – 2021 m. Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikos, projekto *Integrate* valdymo grupė, projekto specialistė
- Nuo 2018 m. liepos 1 d. Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikos,

Infekcinių ligų centras, infekcinių ligų gydytoja

- Nuo 2018 m. spalio 1 d. Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, doktorantė
- Nuo 2019 m. rugsėjo 1 d. Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika, jaunesnioji asistentė
- 2020 – 2021 m. Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, projekto „*Run-up to programmatic management of latent tuberculosis infection in HIV-infected people in Lithuania*” valdymo grupė, projekto administratorė ir jaunesnioji mokslo darbuotoja
- Nuo 2023 m. kovo mėn. Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, projekto „*Implementation of programmatic management of latent tuberculosis infection in HIV-infected people in Lithuania*” valdymo grupė, projekto administratorė ir jaunesnioji mokslo darbuotoja

**Dalyvavimo
biomediciniuose
tyrimuose patirtis**

- Tyrimo sritis: Infekciniai ir neinfekciniai kepenų pažeidimai, pradžia: 2015-02-15, pabaiga: 2018-02, pareigos – tyrėja
- Tyrimo sritis: „Suaugusiųjų bakterinių meningitų retrospektyvinis tyrimas: etiologijos, klinikinės raiškos, gydymo ir baigčių skirtumai”, pradžia: 2018-01, pabaiga: 2018-12, pareigos – pagrindinė tyrėja

- Tyrimo sritis: Europos didelės apimties ŽIV/AIDS tyrimų tinklas (EuroSIDA), tyrėja
- Tyrimo sritis: „Aktyvios tuberkuliozės prevencijos gydant latentinę tuberkuliozės infekciją ŽIV užsikrėtusiems pacientams efektyvumas, įvykdomumas ir įtaka sergamumui aktyvia tuberkulioze (I dalis)“, pradžia: 2019-12, pabaiga: 2026-12, pareigos – tyrėja
- Tyrimo sritis: „Aktyvios tuberkuliozės prevencijos gydant latentinę tuberkuliozės infekciją ŽIV užsikrėtusiems pacientams efektyvumas, įvykdomumas ir įtaka sergamumui aktyvia tuberkulioze (II dalis)“, pradžia: 2020-06, pabaiga: 2022-12, pareigos – tyrėja

Narystė

- Europos klinikinės mikrobiologijos ir infekcinių ligų draugijos (ESCMID) narė
- Europos AIDS klinikinės draugijos (EACS) narė
- Lietuvos infektologo draugijos (LID) narė
- Europos AIDS klinikinės draugijos Jaunųjų mokslininkų grupės narė

DISERTACIJAI RENGTI NAUDOTOS LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(5):352–366.
2. Martinez L, Shen Y, Mupere E, Kizza A, Hill PC, Whalen CC. Transmission of Mycobacterium Tuberculosis in Households and the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2017;185(12):1327–1339.
3. Coronavirus (COVID-19) dashboard [website]. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://covid19.who.int/>
4. WHO. Global Tuberculosis Report 2022; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022.
5. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2020—2018 Data; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.
6. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2021—2019 Data; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021.
7. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2022—2020 Data; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022.
8. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2023—2021 Data; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2023.
9. The State Information System of Tuberculosis.
10. Yadav J, Verma S, Chaudhary D, Jaiwal PK, Jaiwal R. Tuberculosis: Current Status, Diagnosis, Treatment and Development of Novel Vaccines. *Curr Pharm Biotechnol.* 2019;20(6):446–458.
11. Suárez I, Fünfer SM, Kröger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybniker J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(43):729–735.
12. Zablockis R, Danila E, Miliauskas S, Malakauskas K, Davidavičienė E, Vasiliauskienė E, Musteikienė G, Miškinis K, Matulionytė R, Vitkauskienė A. Plaučių tuberkuliozės ir gydymo rekomendacijos. Vilnius, UAB „Vaistų žinios“. 2023. ISBN 978-609-8215-46-5.2023.

13. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
14. Jabri H, Lakhdar N, El Khattabi W, Afif H. Les moyens diagnostiques de la tuberculose [Diagnostic means for tuberculosis]. *Rev Pneumol Clin.* 2016;72(5):320–325.
15. Dhana A, Gupta RK, Hamada Y, Kengne AP, Kerkhoff AD, Yoon C, et al. Clinical utility of WHO-recommended screening tools and development and validation of novel clinical prediction models for pulmonary tuberculosis screening among outpatients living with HIV: an individual participant data meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023; 32: 230021
16. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021.
17. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2022 update.
18. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC et al; TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014; 44(1):23–63.
19. WHO. Political Declaration of the UN General Assembly High-Level Meeting 2018.
https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/documents/tuberculosis/unhlmontbdeclarationc401201b-fc93-4a96-8e67-467587690d90.pdf?sfvrsn=a7a82749_1&download=true
20. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al; Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PloS Med.* 2012; 9(8):e1001300.
21. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2021–2020 Data; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021.
22. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2022–2021 Data; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022.
23. Kaef C, Benzon A, Pantelev A, Skrahina A, Bolokadze N, Tetrarov S, Podlasin R, Karpov I, Borodulina E, Denisova E, et al. Delayed diagnosis of tuberculosis in persons living with HIV in Eastern Europe: Associated factors and effect on mortality—A multicentre prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021; 21, 1038.

24. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2020–2019 Data. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.
25. WHO. Latent Tuberculosis Infection: Updated and Consolidated Guidelines for Programmatic Management; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018.
26. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *J Am Med Assoc.* 1999, 282, 677–686.
27. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016, 13, e1002152.
28. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: A systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J.* 2019, 54, 1900655.
29. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015, 372, 2127–2135.
30. WHO. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022.
31. Acuña-Villaorduña C, Jones-López EC, Fregona G, Marques-Rodrigues P, Gaeddert M, Geadas C, et al. Intensity of exposure to pulmonary tuberculosis determines risk of tuberculosis infection and disease. *Eur Respir J.* 2018, 51, 1701578.
32. Saunders MJ, Wingfield T, Tovar MA, Baldwin MR, Datta S, Zevallos K, et al. A score to predict and stratify risk of tuberculosis in adult contacts of tuberculosis index cases: A prospective derivation and external validation cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017, 17, 1190–1199.
33. Ruhwald, M.; Diel, R. Escaping the Plato’s cave of latent tuberculosis testing: A path for developers of predictive tests for risk of tuberculosis. *Eur Respir J.* 2018, 52, 1801616.
34. The Centre for Communicable Diseases and AIDS.
35. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med.* 2009;68(12):2240–2246.
36. Alsdurf H, Empringham B, Miller C, Zwerling A. Tuberculosis screening costs and cost-effectiveness in high-risk groups: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):935.

37. Bloom BR, Atun R, Cohen T, Dye C, Fraser H, Gomez GB, et al. Major Infectious Diseases. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017. Chapter 11.
38. WHO. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/tuberculosis-hiv>
39. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
40. Dembélé M, Saleri N, Carvalho AC, Saoudogo T, Hien AD, Zabsonre I, et al. Incidence of tuberculosis after initiation of HAART in a cohort of HIV-infected tuberculosis patients in Burkina Faso. *Int J Tubercul Lung Dis.* 2010;14(3):318–323.
41. Pathmanathan I, Dokubo EK, Shiraishi RW, Agolory SG, Auld AF, Onotu D, et al. Incidence and predictors of tuberculosis among HIV-infected adults after initiation of antiretroviral therapy in Nigeria, 2004-2012. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173309.
42. Ellis PK, Martin WJ, Dodd PJ. CD4 count and tuberculosis risk in HIV-positive adults not on ART: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2017;5:e4165.
<https://www.weepi.org/projects/stage-1/management-of-latent-tuberculosis-infection-in-hiv-infected-people-in-lithuania>
<https://www.weepi.org/projects/stage-2-1-projects>
43. van Soolingen D, Hoogenboezem T, de Haas PE, Hermans PW, Koedam MA, Teppema KS, et al. A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol.* 1997;47(4):123645.
44. van Ingen J, Rahim Z, Mulder A, Boeree MJ, Simeone R, Brosch R, van Soolingen D. Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(4):653–655.
45. Kanabalan RD, Lee LJ, Lee TY, Chong PP, Hassan L, Ismail R, Chin VK. Human tuberculosis and *Mycobacterium tuberculosis* complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. *Microbiol Res.* 2021;246:126674.
46. Oh P, Granich R, Scott J, Sun B, Joseph M, Stringfield C, et al. Human exposure following *Mycobacterium tuberculosis* infection of multiple animal species in a metropolitan zoo. *Emerg Infect Dis.* 2002;8: 1290–1293.
47. Alderwick LJ, Harrison J, Lloyd GS, Birch HL. The *Mycobacterial* Cell Wall-Peptidoglycan and Arabinogalactan. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(8):a021113.

48. Finin P, Khan RMN, Oh S, Boshoff HIM, Barry CE 3rd. Chemical approaches to unraveling the biology of mycobacteria. *Cell Chem Biol.* 2023;30(5):420–435.
49. Arora D, Dhanashree B. Utility of smear microscopy and GeneXpert for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *Germs.* 2020;10(2):81–87.
50. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Eighth edition.
51. Shaku MT, Bishai WR. *Mycobacterium tuberculosis*: A Pathogen That Can Hold Its Breath a Long Time. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(1):10–12.
52. Martinez L, Verma R, Croda J, Horsburgh CR Jr, Walter KS, Degner N, et al. Detection, survival and infectious potential of *Mycobacterium tuberculosis* in the environment: a review of the evidence and epidemiological implications. *Eur Respir J.* 2019;53(6):1802302.
53. World Health Organization. TB burden estimates. <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/>
54. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
55. World Health Organization. END TB Strategy. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331326/WHO-HTM-TB-2015.19-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
56. Fukunaga R, Glaziou P, Harris JB, Date A, Floyd K, Kasaeva T. Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets - Worldwide, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(12):427.
57. Peters JS, Andrews JR, Hatherill M, Hermans S, Martinez L, Schurr E, et al. Advances in the understanding of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3):e65–e76.
58. Martinez L, Sekandi JN, Castellanos ME, Zalwango S, Whalen CC. Infectiousness of HIV-Seropositive Patients with Tuberculosis in a High-Burden African Setting. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(9):1152–1163.
59. Martinez L, Woldu H, Chen C, Hallowell BD, Castellanos ME, Lu P, et al. Transmission Dynamics in Tuberculosis Patients With Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of 32 Observational Studies. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e3446–e3455.

60. Du Y, He Y, Zhang H, Shen F, Guan L, Xin H, et al. Declining incidence rate of tuberculosis among close contacts in five years post-exposure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):373.
61. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ.* 2018;362:k2738.
62. Caraux-Paz P, Diamantis S, de Wazières B, Gallien S. Tuberculosis in the Elderly. *J Clin Med.* 2021;10(24):5888.
63. Wang A, MacNeil A, Maloney S. Comparison and lessons learned from neglected tropical diseases and tuberculosis. *PLOS Glob Public Health.* 2021;1(10):e0000027.
64. Ravesloot-Chávez MM, Van Dis E, Stanley SA. The Innate Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:611–637.
65. Khan N, Vidyarthi A, Pahari S, Agrewala JN. Distinct Strategies Employed by Dendritic Cells and Macrophages in Restricting *Mycobacterium tuberculosis* Infection: Different Philosophies but Same Desire. *Int Rev Immunol.* 2016;35(5):386–398.
66. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cell Mol Immunol.* 2017;14(12):963–975.
67. García-Bengoá M, Meurer M, Goethe R, Singh M, Reljic R, von Köckritz-Blickwede M. Role of phagocyte extracellular traps during *Mycobacterium tuberculosis* infections and tuberculosis disease processes. *Front Microbiol.* 2023;14:983299.
68. Comas I, Chakravarti J, Small PM, Galagan J, Niemann S, Kremer K, et al. Human T cell epitopes of *Mycobacterium tuberculosis* are evolutionarily hyperconserved. *Nat Genet.* 2010;42(6):498–503.
69. Brites D, Gagneux S. The Nature and Evolution of Genomic Diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1019:1–26.
70. Medina-Alarcón KP, Tobias da Silva IP, Ferin GG, Pereira-da-Silva MA, Marcos CM, Dos Santos MB, Regasini LO, Chorilli M, Mendes-Giannini MJS, Pavan FR, Fusco-Almeida AM. *Mycobacterium tuberculosis* and *Paracoccidioides brasiliensis* Formation and Treatment of Mixed Biofilm *In Vitro*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:681131.
71. Esteban J, García-Coca M. *Mycobacterium* Biofilms. *Front Microbiol.* 2018;8:2651.
72. Lopeman RC, Harrison J, Desai M, Cox JAG. *Mycobacterium abscessus*: Environmental Bacterium Turned Clinical Nightmare. *Microorganisms.* 2019;7(3):90.

73. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(5):352–366.
74. Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell.* 2009;136(1):37–49.
75. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* Infections. *Microbiol Spectr.* 2019;7(4):10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018.
76. Cadena AM, Fortune SM, Flynn JL. Heterogeneity in tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(11):691–702.
77. Lenaerts A, Barry CE 3rd, Dartois V. Heterogeneity in tuberculosis pathology, microenvironments and therapeutic responses. *Immunol Rev.* 2015;264(1):288–307.
78. Diedrich CR, O'Hern J, Wilkinson RJ. HIV-1 and the *Mycobacterium tuberculosis* granuloma: A systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis (Edinb).* 2016;98:62–76.
79. Geldmacher C, Zumla A, Hoelscher M. Interaction between HIV and *Mycobacterium tuberculosis*: HIV-1-induced CD4 T-cell depletion and the development of active tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012;7(3):268–275.
80. Jee B. Understanding the early host immune response against *Mycobacterium tuberculosis*. *Cent Eur J Immunol.* 2020;45(1):99–103.
81. Li CW, Lee YL, Chen BS. Genetic-and-Epigenetic Interspecies Networks for Cross-Talk Mechanisms in Human Macrophages and Dendritic Cells during MTB Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:124.
82. Desalegn G, Tsegaye A, Gebreegziabiher D, Aseffa A, Howe R. Enhanced IFN- γ , but not IL-2, response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens in HIV/latent TB co-infected patients on long-term HAART. *BMC Immunol.* 2019;20(1):35.
83. Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell.* 2009;136:37–49.
84. Flynn JL, Chan J, Lin PL. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. *Mucosal Immunol.* 2011;4(3):271–278.
85. Nunes-Alves C, Booty MG, Carpenter SM, Jayaraman P, Rothchild AC, Behar SM. In search of a new paradigm for protective immunity to TB. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(4):289–299.
86. Cribbs SK, Lennox J, Caliendo AM, Brown LA, Guidot DM. Healthy HIV-1-infected individuals on highly active antiretroviral therapy harbor HIV-1 in their alveolar macrophages. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2015;31(1):64–70.

87. Deeks SG, Kitchen CM, Liu L, Guo H, Gascon R, Narváez AB, et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood*. 2004;104(4):942–947.
88. Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med*. 2009;60:47184.
89. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(2):80–90.
90. Bell LC, Pollara G, Pascoe M, Tomlinson GS, Lehloenya RJ, Roe J, et al. In Vivo Molecular Dissection of the Effects of HIV-1 in Active Tuberculosis. *PLoS Pathog*. 2016;12(3):e1005469.
91. Kalsdorf B, Scriba TJ, Wood K, Day CL, Dheda K, Dawson R, et al. HIV-1 infection impairs the bronchoalveolar T-cell response to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(12):1262–1670.
92. Geldmacher C, Ngwenyama N, Schuetz A, Petrovas C, Reither K, Heeregrave EJ, et al. Preferential infection and depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. *J Exp Med*. 2010;207(13):2869–2881.
93. Mazzolini J, Herit F, Bouchet J, Benmerah A, Benichou S, Niedergang F. Inhibition of phagocytosis in HIV-1-infected macrophages relies on Nef-dependent alteration of focal delivery of recycling compartments. *Blood*. 2010;115(21):4226–4236.
94. Pathak S, Wentzel-Larsen T, Asjö B. Effects of in vitro HIV-1 infection on mycobacterial growth in peripheral blood monocyte-derived macrophages. *Infect Immun*. 2010;78(9):4022–4032.
95. Diedrich CR, O'Hern J, Wilkinson RJ. HIV-1 and the Mycobacterium tuberculosis granuloma: A systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2016;98:62–76.
96. Heyderman RS, Makunike R, Muza T, Odwee M, Kadzirange G, Manyemba J, et al. Pleural tuberculosis in Harare, Zimbabwe: the relationship between human immunodeficiency virus, CD4 lymphocyte count, granuloma formation and disseminated disease. *Trop Med Int Health*. 1998;3(1):14–20.
97. Di Perri G, Cazzadori A, Vento S, Bonora S, Malena M, Bontempini L, et al. Comparative histopathological study of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients. *Tuber Lung Dis*. 1996;77(3):244–249.
98. Müller H, Krüger S. Immunohistochemical analysis of cell composition and in situ cytokine expression in HIV- and non-HIV-associated tuberculous lymphadenitis. *Immunobiology*. 1994;191(4-5):354–368.

99. Bell LC, Breen R, Miller RF, Noursadeghi M, Lipman M. Paradoxical reactions and immune reconstitution inflammatory syndrome in tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2015;32:39–45.
100. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M; IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(4):251–261.
101. Lai RPJ, Meintjes G, Wilkinson KA, Graham CM, Marais S, Van der Plas H, et al. HIV-tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is characterized by Toll-like receptor and inflammasome signalling. *Nat Commun.* 2015;6:8451.
102. Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2020 Jul;67(3):295–311.
103. Pezzella AT. History of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin.* 2019;29(1):1–17.
104. Pitchenik AE, Rubinson HA. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:393–396.
105. Chaisson RE, Schecter GF, Theuer CP, et al. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:570–574.
106. Chaisson LH, Naufal F, Delgado-Barroso P, Alvarez-Manzo HS, Robsky KO, Miller CR, Golub JE, Shapiro AE. A systematic review of the number needed to screen for active TB among people living with HIV. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(6):427–435.
107. Mungai B, Ong'angò J, Ku CC, Henrion MYR, Morton B, Joekes E, et al. Accuracy of computer-aided chest X-ray in community-based tuberculosis screening: Lessons from the 2016 Kenya National Tuberculosis Prevalence Survey. *PLOS Glob Public Health.* 2022;2(11):e0001272.
108. Dhana A, Hamada Y, Kengne AP, Kerkhoff AD, Rangaka MX, Kredo T, et al. Tuberculosis screening among ambulatory people living with HIV: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):507–518.
109. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, Matts JP, Telzak EE, Salomon N, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical

- Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis*. 1997;25(2):242–246.
110. Batungwanayo J, Taelman H, Dhote R, Bogaerts J, Allen S, Van de Perre P. Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda. Impact of human immunodeficiency virus infection on clinical and radiographic presentation. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):53–56.
 111. Post F, Wood R, Pillay G. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tuber Lung Dis*. 1995;76:518–521.
 112. Pepper T, Joseph P, Mwenya C, McKee GS, Haushalter A, Carter A, et al. Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implications for obtaining respiratory specimen cultures. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(4):397–403.
 113. Ahuja SS, Ahuja SK, Phelps KR, Thelmo W, Hill AR. Hemodynamic confirmation of septic shock in disseminated tuberculosis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):901–903.
 114. Xia H, Yuan Y, Zhang T, Bai Y, Zhang L, Zhao Y, Yang X. Multicenter evaluation of membrane-based smear microscopy for detecting acid-fast bacilli in China. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(11):5459–5465.
 115. Kunkel A, Abel Zur Wiesch P, Nathavitharana RR, Marx FM, Jenkins HE, Cohen T. Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016;16:282.
 116. Rahmati S, Bahrapour A, Nasehi M, Mirzazadeh A, Ghaderi H, Shahesmaeili A. An Evaluation of The Diagnostic Value of Sputum Smears Microscopy and Pcr Relative to Sputum Culture in The Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2022;36:112.
 117. Teo AKJ, Morishita F, Prem K, Eng S, An Y, Huot CY, et al. Where are the missing people affected by tuberculosis? A programme review of patient-pathway and cascade of care to optimise tuberculosis case-finding, treatment and prevention in Cambodia. *BMJ Glob Health*. 2023;8(3):e010994.
 118. Rosales-Rimache J, Nunayalle-Vargas M, Rueda-Torres L, Inolopú-Cucche J. Performance of Bleach Method Sputum Smear Microscopy for the Diagnosis of Tuberculosis in a Highly Endemic District in Lima, Peru. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):135.
 119. Kanabalan RD, Lee LJ, Lee TY, Chong PP, Hassan L, Ismail R, Chin VK. Human tuberculosis and *Mycobacterium tuberculosis* complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. *Microbiol Res*. 2021;246:126674.

120. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Dheda K, Denkinger CM, Schumacher SG, Steingart KR. Xpert[®] MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD012768.
121. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD009593.
122. Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS One.* 2008;3(2):e1536.
123. EACS Guidelines version 11.0, October 2021
124. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis— 2013 revision (updated December 2014 and January 2020).
125. WHO. WHO Report. Geneva, Switzerland: 2009. Global tuberculosis control—epidemiology, strategy, financing.
126. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clinical Infectious Diseases.* 2003;37(1):101–112.
127. Mallory KF, Churchyard GJ, Kleinschmidt I, De Cock KM, Corbett EL. The impact of HIV infection on recurrence of tuberculosis in South African gold miners. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2000;4(5):455–462.
128. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet.* 2001;358(9294):1687–1693.
129. Kraef C, Bentzon A, Roen A, Bolokadze N, Thompson M, Azina I, et al; TB:HIV study group. Long-term outcomes after tuberculosis for people with HIV in eastern Europe. *AIDS.* 2023;37(13):1997–2006.
130. Tancredi MV, Sakabe S, Waldman EA. Mortality and survival of tuberculosis coinfecting patients living with AIDS in São Paulo, Brazil: a 12-year cohort study . *BMC Infect Dis* 2022; 22:223.
131. Zhandybayeva A, Truzyan N, Shahumyan E, Kulzhabaeva A, Nugmanova Z, Denebayeva A, Tukeyev M. The survival rate of tuberculosis patients in HIV-treated cohort of 2008-2018 in Almaty, Kazakhstan . *J Infect Dev Ctries* 2020; 14:116S–121S.
132. Koenig SP, Kim A, Shepherd BE, Cesar C, Veloso V, Cortes CP, et al. Increased mortality after tuberculosis treatment completion in persons

- living with human immunodeficiency virus in Latin America. *Clin Infect Dis* 2020; 71:215–217.
133. Zheng Z, Nehl EJ, Zhou C, Li J, Xie Z, Zhou Z, Liang H. Insufficient tuberculosis treatment leads to earlier and higher mortality in individuals co-infected with HIV in southern China: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2020; 20:873.
 134. Joseph Y, Yao Z, Dua A, Severe P, Collins SE, Bang H, et al. Long-term mortality after tuberculosis treatment among persons living with HIV in Haiti. *J Int AIDS Soc* 2021; 24:e25721.
 135. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al and TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009;33:956–973.
 136. Kenyon TA, Creek T, Laserson K, Makhoa M, Chimidza N, Mwasekaga M, et al. Risk factors for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from HIV–infected tuberculosis patients, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(10):843–850.
 137. Klausner JD, Ryder RW, Baende E, Lelo U, Williams JC, Ngamboli K, et al. *Mycobacterium tuberculosis* in household contacts of human immunodeficiency virus type 1–seropositive patients with active pulmonary tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis*. 1993;168(1):106–111.
 138. Bokhari SY, Ahmad A, Shaikh MY, Ahmad I. A study of tuberculosis contacts. *J Pak Med Assoc*. 1987;37(2):48–52.
 139. Biraro IA, Kimuda S, Egesa M, Cose S, Webb EL, Joloba M, et al. The Use of Interferon Gamma Inducible Protein 10 as a Potential Biomarker in the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Uganda. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146098.
 140. Meier NR, Volken T, Geiger M, Heining U, Tebruegge M, Ritz N. Risk Factors for Indeterminate Interferon-Gamma Release Assay for the Diagnosis of Tuberculosis in Children-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2019;7:208.
 141. WHO. Global TB Report. 2017.
 142. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1.
 143. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808–822.

144. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guehi C, Kabran M, Ntakpe JB, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080–e1089.
145. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334(7585):136.
146. Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, et al. Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in HIV-Exposed Children. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(1):21–31.
147. Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobbelaar CJ, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(3):322–327.
148. Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research. Risk of tuberculosis among contacts of isoniazid-resistant and isoniazid-susceptible cases. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(6):782–788.
149. Radhakrishna S, Frieden TR, Subramani R, Santha T, Narayanan PR, Indian Council of Medical R. Additional risk of developing TB for household members with a TB case at home at intake: a 15-year study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(3):282–288.
150. Snider DE Jr. The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis*. 1982;125:108–118.
151. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49(RR-6):1–51.
152. Delgado JC, Tsai EY, Thim S, Baena A, Boussiotis VA, Reynes JM, Sath S, Grosjean P, Yunis EJ, Goldfeld AE. Antigen-specific and persistent tuberculin anergy in a cohort of pulmonary tuberculosis patients from rural Cambodia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 May 28;99(11):7576–7581.
153. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;368:m549.
154. Morán-Mendoza O, Tello-Zavala MC, Rivera-Camarillo M, Ríos-Meza Y. Comparison of different methods and times for reading the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(10):1273–1278.

155. Lamberti M, Uccello R, Monaco MGL, Muoio M, Feola D, Sannolo N, Nienhaus A, Chiodini P. Tuberculin skin test and Quantiferon test agreement and influencing factors in tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *J Occup Med Toxicol.* 2015;10:2.
156. Seddon JA, Chiang SS, Esmail H, Coussens AK. The Wonder Years: What Can Primary School Children Teach Us About Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*? *Front Immunol.* 2018;9:2946.
157. Johnson MP, Coberly JS, Clermont HC, Chaisson RE, Davis HL, Losikoff P, et al. Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 1992;166:194–198.
158. Badaro R, Machado BAS, Duthie MS, Araujo-Neto CA, Pedral-Sampaio D, Nakatani M, Reed SG. The single recombinant M. tuberculosis protein DPPD provides enhanced performance of skin testing among HIV-infected tuberculosis patients. *AMB Express.* 2020;10(1):133.
159. Anergy skin testing and tuberculosis [corrected] preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(RR-15):1–10. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46(37):880.
160. Seu L, Mobley JA, Goepfert PA. CD4+ T cells from HIV-1 patients with impaired Th1 effector responses to *Mycobacterium tuberculosis* exhibit diminished histone and nucleoprotein signatures. *Clin Immunol.* 2017;181:16–23.
161. Purified protein derivative (PPD) tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1991;40:27–33.
162. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection—United States, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-5):1–25.
163. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-andadolescent-opportunistic-infection>

164. Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, Fordham von Reyn C, Horsburgh CR, Jr. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17(7):1102–1104.
165. Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, Tozzi V, Trotta MP, Selva C, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16(14):1976–1979.
166. Gong W, Wu X. Differential Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Active Tuberculosis: A Key to a Successful Tuberculosis Control Strategy. *Front Microbiol*. 2021;12:745592.
167. BHIVA. British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2023 interim update).
168. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, 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):1563–1576.
169. Landis, J.R.; Koch, G.G. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics* 1977, 33, 363–374.
170. Lietuvos Respublikos biomedicininių tyrimų etikos įstatymas [Internet]. XII–1938 2015. Available from: <https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/4af3eb40636e11e58e1ab2c84776483b>
171. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for
172. Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
174. Sixty-fifth Regional Committee for Europe: Vilnius, 14–17 September 2015. Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015 (EUR/RC65/17 Rev.1; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337750>).
175. Efsen AMW, Schultze A, Miller RF, Panteleev A, Skrahin A, Podlekareva DN, et al. TB: HIV study in EuroCoord. Management of MDR-TB in HIV co-infected patients in Eastern Europe: Results from the TB:HIV study. *J Infect*. 2018;76(1):44–54.
176. Podlekareva DN, Folkvardsen DB, Skrahina A, Vassilenko A, Skrahin A, Hurevich H, et al. Tuberculosis Drug Susceptibility, Treatment, and

- Outcomes for Belarusian HIV-Positive Patients with Tuberculosis: Results from a National and International Laboratory. *Tuberc Res Treat.* 2021;2021:6646239.
177. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, van Gemert W, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J.* 2012;39(6): 1425–1431.
 178. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM, et al. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(10):1185–1192.
 179. Kraef C, Bentzon A, Skrahina A, Mocroft A, Peters L, Lundgren JD, et al. Improving healthcare for patients with HIV, tuberculosis and hepatitis C in eastern Europe: a review of current challenges and important next steps. *HIV Med.* 2022;23(1):48–59.
 180. Podlekareva DN, Efsen AM, Schultze A, Post FA, Skrahina AM, Pantelev A et al; TB:HIV study group in EuroCoord. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study. *Lancet HIV.* 2016; ;3(3):e120–e131.
 181. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020.
 182. Andrews JR, Shah NS, Weissman D, Moll AP, Friedland G, Gandhi NR. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community. *PloS one.* 2010;5(12):e15735.
 183. Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, Asencios L, Campos Caoili J, et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet.* 2012;380(9851):1406–1417.
 184. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax.* 2006;61(2):158–163.
 185. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2018;77(6):469–478.
 186. Navya N, Jeyashree K, Madhukeshwar AK, Anand T, Nirgude AS, Nayarmoole BM, et al. Are they there yet? Linkage of patients with tuberculosis to services for tobacco cessation and alcohol abuse – a mixed methods study from Karnataka, India. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):90.
 187. Chittamany P, Yamanaka T, Suthepmany S, Sorsavanh T, Siphanthong P, Sebert J, et al. First national tuberculosis patient cost survey in Lao People’s Democratic Republic: Assessment of the financial burden

- faced by TB-affected households and the comparisons by drug-resistance and HIV status. *PloS One*. 2020; 12;15(11):e0241862.
188. Nhung NV, Hoa NB, Anh NT, Anh LTN, Siroka A, Lonroth K, et al. Measuring catastrophic costs due to tuberculosis in Viet Nam. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(9):983–990.
 189. Mabud TS, de Lourdes Delgado Alves M, Ko AI, Basu S, Walter KS, Cohen T, et al. Evaluating strategies for control of tuberculosis in prisons and prevention of spillover into communities: An observational and 150nfavoura study from Brazil. *PloS Med*. 2019;16(1):e1002737.
 190. Altice FL, Azbel L, Stone J, Brooks-Pollock E, Smyrnov P, Dvoriak S, et al. The perfect storm: incarceration and the high-risk environment perpetuating transmission of HIV, hepatitis C virus, and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia. *Lancet*. 2016; 17;388(10050):1228–1248.
 191. Edge CL, King EJ, Dolan K, McKee M. Prisoners co-infected with tuberculosis and HIV: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20960.
 192. Dara M, Acosta CD, Melchers NV, Al-Darraj HA, Chorgoliani D, Reyes H et al. Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. *Int J Infect Dis*. 2015;32:111–117.
 193. Cox HS, Morrow M, Deutschmann PW. Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. *BMJ*. 2008;336:484–487.
 194. Kim L, Moonan PK, Yelk Woodruff RS, Kammerer JS, Haddad MB. Epidemiology of recurrent tuberculosis in the United States, 1993–2010. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:357–360.
 195. Shao Y, Song H, Li G, Li Y, Li Y, Zhu L, Lu W, Chen C. Relapse or Re-Infection, the Situation of Recurrent Tuberculosis in Eastern China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:638990.
 196. Korhonen V, Soini H, Vasankari T, Ollgren J, Smit PW, Ruutu P. Recurrent tuberculosis in Finland 1995–2013: a clinical and epidemiological cohort study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):721.
 197. Lin H, Lin Y, Xiao L, Chen Y, Zeng X, Chang C. How Do Smoking Status and Smoking Cessation Efforts Affect TB Recurrence After Successful Completion of Anti-TB Treatment? A Multicenter, Prospective Cohort Study With a 7-Year Follow-up in China. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(12):1995–2002.
 198. WHO/UNION. Association between exposure to tobacco smoke and tuberculosis: a qualitative systematic review, 2007. http://www.who.int/tobacco/resources/publications/tb_tobac_monograph.pdf

199. Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C, Lima F, Carvalho ACC, Muñoz-Torrico M, Centis R. Tuberculosis, social determinants and comorbidities (including HIV). *Pulmonology*. 2018;24(2):115-119.
200. Youn HM, Shin MK, Jeong D, Kim HJ, Choi H, Kang YA. Risk factors associated with tuberculosis recurrence in South Korea determined using a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2022;17(6):e0268290.
201. Crofts JP, Andrews NJ, Barker RD, Delpech V, Abubakar I. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998-2005. *Thorax*. 2010;65(4):310–314.
202. Hung CL, Chien JY, Ou CY. Associated factors for tuberculosis recurrence in Taiwan: a nationwide nested case-control study from 1998 to 2010. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124822.
203. Du J, Zhang L, Ma Y, Chen XY, Ge QP, Tian XZ, Gao W, Jia Z. Treatment and recurrence on re-treatment tuberculosis patients: a randomized clinical trial and 7-year perspective cohort study in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(1):93–101.
204. Fekadu G, Turi E, Kasu T, Bekele F, Chelkeba L, Tolossa T et al. Impact of HIV status and predictors of successful treatment outcomes among tuberculosis patients: A six-year retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;60:531–541.
205. Mutembo S, Mutanga JN, Musokotwane K, Kanene C, Dobbin K, Yao X et al. Urban-rural disparities in treatment outcomes among recurrent TB cases in Southern Province, Zambia. *BMC Infect Dis*. 2019 ;19(1):1087.
206. Prado TN, Rajan JV, Miranda AE, Dias ED, Cosme LB, Possuelo LG et al. Clinical and epidemiological characteristics associated with 151nfavourable tuberculosis treatment outcomes in TB-HIV co-infected patients in Brazil: a hierarchical polytomous analysis. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(2):162–170.
207. Tola A, Mishore KM, Ayele Y, Mekuria AN, Legese N. Treatment Outcome of Tuberculosis and Associated Factors among TB-HIV Co-Infected Patients at Public Hospitals of Harar Town, Eastern Ethiopia. A five-year retrospective study. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1658.
208. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N, Ahuja SD, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392(10150):821–834.

209. Ali SA, Mavundla TR, Fantu R, Awoke T. Outcomes of TB treatment in HIV co-infected TB patients in Ethiopia: a cross-sectional analytic study. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):640.
210. Engelbrecht MC, Kigozi NG, Chikobvu P, Botha S, van Rensburg HCJ. Unsuccessful TB treatment outcomes with a focus on HIV co-infected cases: a cross-sectional retrospective record review in a high-burdened province of South Africa. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):470.
211. Rehm J, Baliunas D, Borges GL, Graham K, Irving H, Kehoe T, et al. The Relation Between Different Dimensions of Alcohol Consumption and Burden of Disease-An Overview. *Addiction (Abingdon England).* 2010;105(5):817–843.
212. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health.* 2008; 8:289.
213. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health.* 2009; 9:450–450.
214. Humayun M, Chirenda J, Ye W, Mukeredz I, Mujuru HA, Yang Z., Effect of Gender on Clinical Presentation of Tuberculosis (TB) and Age-Specific Risk of TB, and TB-Human Immunodeficiency Virus Coinfection, *Open Forum Infectious Diseases.* 2022;9(10):ofac512. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac512>
215. Nhamoyebonde S, Leslie A. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. *J Infect Dis.* 2014;209 Suppl 3:S100–6.
216. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA.* 1999 Aug 18;282(7):677–686.
217. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019;54(3):1900655.
218. Lin WC, Lin HH, Lee SS, Sy CL, Wu KS, Chen JK, Tsai HC, Chen YS. Prevalence of latent tuberculosis infection in persons with and without human immunodeficiency virus infection using two interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in a low human immunodeficiency virus prevalence, intermediate tuberculosis-burden country. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(5):729–736.
219. Latorre I, Martínez-Lacasa X, Font R, Lacoma A, Puig J, Tural C, Lite J, Prat C, Cuchi E, Ausina V, Domínguez J. IFN- γ response on T-cell

- based assays in HIV-infected patients for detection of tuberculosis infection. *BMC Infect Dis.* 2010;10:348.
220. Cattamanchi A., Smith R., Steingart K.R., Metcalfe J.Z., Date A., Coleman C., et. al.: Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56:230–238.
 221. Mardani M., Tabarsi P., Mohammadtaheri Z., Chitsaz E., Farokhzad B., Hadavand F., et. al. Performance of QuantiFERON-TB Gold test compared to tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals in Iran. *Ann Thorac Med* 2010; 5: 43–46.
 222. Chkhartishvili N., Kempker R.R., Dvali N., Abashidze L., Sharavdze L., Gabunia P., et. al. Poor agreement between interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test among HIV-infected individuals in the country of Georgia. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 513.
 223. Schölvinck E., Wilkinson K.A., Whelan A.O., Martineau A.R., Levin M., Wilkinson R.J.: Gamma interferon-based immunodiagnosis of tuberculosis: comparison between whole-blood and enzyme-linked immunospot methods. *J Clin Microbiol* 2004; 42:829–831.
 224. Wong NS, Leung CC, Chan KCW, Chan WK, Lin AWC, Lee SS. A longitudinal study on latent TB infection screening and its association with TB incidence in HIV patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):10093.
 225. Lin AW, Lau SK, Woo PC. Screening and treatment of latent tuberculosis infection among HIV-infected patients in resource-rich settings. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14:489–500.
 226. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):1168–1176.
 227. Ho CS, Feng PI, Narita M, Stout JE, Chen M, Pascopella L, Garfein R, Reves R, Katz DJ; Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Comparison of three tests for latent tuberculosis infection in high-risk people in the USA: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):85–96.
 228. Petruccioli E, Chiacchio T, Navarra A, Vanini V, Cuzzi G, Cimaglia C, Codecasa LR, Pinnetti C, Riccardi N, Palmieri F, Antinori A, Goletti D. Effect of HIV-infection on QuantiFERON-plus accuracy in patients with active tuberculosis and latent infection. *J Infect.* 2020;80(5):536–546.
 229. Yang CH, Chan PC, Liao ST, Cheng SH, Wong WW, Huang LM, Hsueh PR, Chiou HY. Strategy to better select HIV-infected individuals for

- latent TB treatment in BCG-vaccinated population. *PLoS One*. 2013;8(8):e73069.
230. Kraef C, Bentzon A, Skrahina A, Mcroft A, Peters L, Lundgren JD, Chkhartishvili N, Podlekareva D, Kirk O. Improving healthcare for patients with HIV, tuberculosis and hepatitis C in eastern Europe: a review of current challenges and important next steps. *HIV Med*. 2022;23(1):48–59.
 231. Slovis BS, Plitman JD, Haas DW. The case against anergy testing as a routine adjunct to tuberculin skin testing. *JAMA* 2000; 283:2003–2007.
 232. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. *Vaccine*. 2018;36(24):3408–3410.
 233. Mancuso JD, Mody RM, Olsen CH, Harrison LH, Santosham M, Aronson NE. The Long-term Effect of Bacille Calmette-Guérin Vaccination on Tuberculin Skin Testing: A 55-Year Follow-Up Study. *Chest*. 2017;152(2):282–294.
 234. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, Narang P, Daley CL, Granich RM, Mazurek GH, Reingold AL, Riley LW, Colford JM Jr. Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. *JAMA*. 2005;293(22):2746–2755.
 235. James PM, Ganaie FA, Kadahalli RL. The performance of quantiferon-TB gold in-tube (QFT-IT) test compared to tuberculin skin test (TST) in detecting latent tuberculosis infection (LTBI) in the presence of HIV coinfection in a high TB-burden area with BCG-vaccinated population. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014;13(1):47–55.
 236. European AIDS Clinical Society Guidelines. 11th version, 2022
 237. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539.
 238. Ayubi E, Doosti-Irani A, Sanjari Moghaddam A, Sani M, Nazarzadeh M, Mostafavi E. The Clinical Usefulness of Tuberculin Skin Test versus Interferon-Gamma Release Assays for Diagnosis of Latent Tuberculosis in HIV Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161983.
 239. Tilahun M, Shibabaw A, Kiflie A, Bewket G, Abate E, Gelaw B. Latent tuberculosis infection and associated risk factors among people living with HIV and apparently healthy blood donors at the University of Gondar referral hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):515.

240. Chen C, Zhu T, Wang Z, Peng H, Kong W, Zhou Y, Shao Y, Zhu L, Lu W. High Latent TB Infection Rate and Associated Risk Factors in the Eastern China of Low TB Incidence. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141511.
241. R  utel K., Karnite A., Talu A., Abel-Ollo K., Kirvelaite G., Kliiman K., et. al.: Prevalence of IGRAs-positivity and risk factors for tuberculosis among injecting drug users in Estonia and Latvia. *Int J Drug Policy* 2014; 25:175–178.
242. Zellweger JP, Sotgiu G, Corradi M, Durando P. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *Med Lav*. 2020;111(3):170–183.
243. Xiao X., Chen J., Jiang Y., Li P., Li J., Lu L. et al. Prevalence of latent tuberculosis infection and incidence of active tuberculosis in school close contacts in Shanghai, China: Baseline and follow-up results of a prospective cohort study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1000663.
244. Naidoo K., Naidoo K., Padayatchi N., Abdool Karim Q. HIV-Associated Tuberculosis. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:585919.
245. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1).
246. Girardi E., Palmieri F., Zaccarelli M., Tozzi V., Trotta M. P., Selva C. et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:1976–1979.
247. Fisk T. L., Hon H. M., Lennox J. L., Fordham von Reyn C., Horsburgh C.R., Jr. 2003. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 17:1102–1104.
248. Tornheim J. A., Dooley K. E. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1).
249. Kaplan J.E., Benson C., Holmes K. K., Brooks J. T., Pau A., Masur H. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2022
250. Salles I., Travassos P., Spener-Gomes R., Loch A.P., Saraceni V., Lauria L. et al. Contextualizing and optimizing novel strategies to

- improve the latent TB continuum of care: Insights from people living with HIV and health care providers in Brazil. *PLOS Glob Public Health*. 2023;3(1):e0001251.
251. Godoy P. Guidelines on controlling latent tuberculosis infection to support tuberculosis elimination. *Rev Esp Sanid Penit*. 2021;23(1):28–36.
 252. Viveiros F., Mota M., Brinca P., Carvalho A., Duarte R. Tuberculosis screening and treatment compliance in human immunodeficiency virus patients. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(3):134–138.
 253. Moayed-Nia S., Barss L., Oxlade O., Valiquette C., Ly MX., Campbell JR. et al. The mTST - An mHealth approach for training and quality assurance of tuberculin skin test administration and reading. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215240.
 254. Naraghi S., Mutsvangwa T., Goliath R., Rangaka MX., Douglas TS. Mobile phone-based evaluation of latent tuberculosis infection: Proof of concept for an integrated image capture and analysis system. *Comput Biol Med*. 2018;98:76–84.
 255. Dhana A., Hamada Y., Kengne A. P., Kerkhoff A. D. , Rangaka M. X., Kredo T. et al. Tuberculosis screening among ambulatory people living with HIV: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):507-518. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00387-X. Epub 2021 Nov 17. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2023;23(6):e198.
 256. Yoon C., Semitala F. C., Asege L., Katende J., Mwebe S., Andama A.O. et al. Yield and Efficiency of Novel Intensified Tuberculosis Case-Finding Algorithms for People Living with HIV. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(5):643–650.
 257. Vasiliu A., Abelman R., Kherabi Y., Iswari Saktiawati A. M., Kay A. Landscape of TB Infection and Prevention among People Living with HIV. *Pathogens*. 2022;11(12):1552.
 258. Yoopetch P, Anothaisintawee T, Gunasekara ADM, Jittikoon J, Udomsinprasert W, Thavorncharoensap M, et al. Efficacy of anti-tuberculosis drugs for the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):16240.
 259. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9944):682–690.
 260. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group; Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals

- and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808–822.
261. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9777):1588–1598.

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Straipsniai:

1. **Matulyte E**, Davidaviciene E, Kancauskiene Z, Diktanas S, Kausas A, Velyvyte D, Urboniene J, Lipnickiene V, Laurencikaite M, Danila E, Costagliola D, Matulionyte R. The socio-demographic, clinical characteristics and outcomes of tuberculosis among HIV infected adults in Lithuania: A thirteen-year analysis. *PLoS One*. 2023;18(3):e0282046. doi: 10.1371/journal.pone.0282046.
2. **Matulyte E**, Kancauskiene Z, Kausas A, Urboniene J, Lipnickiene V, Kopeykiniene J, Gudaitis T, Raudonis S, Danila E, Costagliola D, Matulionyte R. Latent Tuberculosis Infection and Associated Risk Factors among People Living with HIV and HIV-Uninfected Individuals in Lithuania. *Pathogens*. 2023;12(8):990. doi: 10.3390/pathogens12080990.
3. Jordans, Carlijn C.E.; Vasylyev, Marta; Rae, Caroline; Jakobsen, Marie Louise; Vassilenko, Anna; Dauby, Nicolas; Grevsen, Anne Louise; Jakobsen, Stine Finne; Raahauge, Anne; Champenois, Karen; Papot, Emmanuelle; Malin, Jakob J.; Boender, T. Sonia; Behrens, Georg M.N; Gruell, Henning; Neumann, Anja; Spinner, Christoph D.; Valbert, Frederik; Akinosoglou, Karolina; Kostaki, Evangelia G.; Nozza, Silvia; Giacomelli, Andrea; Lapadula, Giuseppe; Mazzitelli, Maria; Torti, Carlo; Matulionytė, Raimonda; **Matulytė, Elžbieta**; Welzen, Berend J. Van; Hensley, Kathryn S.; Thompson, Magdalena; Ankersztejn-Bartczak, Magdalena; Skrzat-Klapaczyńska, Agata; Săndulescu, Oana; Streinu-Cercel, Adrian; Streinu-Cercel, Anca; Miron, Viktor Daniel; Pokrovskaya, Anastasia; Hachfeld, Anna; Dorokhina, Antonina; Sukach, Maryna; Lord, Emily; Sullivan, Ann K.; Rokx, Casper. National medical specialty guidelines of HIV indicator conditions in Europe lack adequate HIV testing recommendations: a systematic guideline review. *Euro Surveill*. 2022;27(48):2200338. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.48.2200338.

Tarptautinės konferencijos, kuriose pristatyti darbo rezultatai:

1. **Matulytė, Elžbieta**; Davidavičienė, Edita; Kančauskienė, Žavinta; Diktanas, Saulius; Kaušas, Aidas; Vėlyvytė, Daiva; Lipnickienė, Vilnelė; Laurenčikaitė, Megan; Danila, Edvardas; Costagliola, Dominique; Matulionytė, Raimonda. The socio-demographic, clinical characteristics and outcomes of tuberculosis

among HIV-infected adults in Lithuania: a twelve-year analysis // 31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2021), Vienna, Austria, 9 – 12 July 2021: online. Vienna : ECCMID. 2021, abstract no 02214, p. [1-3].

2. **Matulytė Elžbieta.** Žodinis pranešimas “Dažniausia ŽIV oportunistinė infekcija Lietuvoje: 12 metų retrospektyvinė analizė”. Nuotolinė tarptautinė konferencija „Infektologija 2021“
3. **Matulytė, Elžbieta;** Kančiauskienė, Z.; Kaušas, A; Barkus, Arūnas; Lipnickienė, V.; Razmienė, I.; Kopeikiniene, J.; Gudaitis, Tomas; Raudonis, Šarūnas; Danila, Edvardas; Costagliola, D.; Matulionytė, Raimonda. Prevalence of latent tuberculosis infection and associated risk factors in people living with HIV in Lithuania // HIV medicine. Hoboken: Wiley. ISSN 1464-2662. eISSN 1468-1293. 2021, vol. 22, iss. S3, abstract no. PE3/59, p. 178-180. Prieiga per internetą: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hiv.13183> ≥. [DB: Science Citation Index Expanded (Web of Science), Scopus] [IF: 3.094; AIF: 7.440; Q3 (2021 InCities JCR SCIE)]
4. **Matulytė, Elžbieta;** Kančiauskienė, Žavinta; Kaušas, Aidis; Urbonienė, Jurgita; Lipnickienė, Vilnelė; Razmienė, Ilona; Kopeikiniene, Jelena; Jonaitytė, Brigita; Eimutienė, Aldona; Arštikaitienė, Gertrūda; Lisinskaitė, Aistė; Gudaitis, Tomas; Raudonis, Šarūnas; Danila, Edvardas; Costagliola, Dominique; Matulionytė, Raimonda. Latent tuberculosis infection and associated risk factors among people living with HIV and HIV-uninfected individuals in Lithuania // Journal of the International AIDS Society: vol. 25, suppl. 6: HIV Glasgow, 23–26 October 2022, Glasgow, UK / Virtual. Chichester : John Wiley and Sons. eISSN 1758-2652. 2022, vol. 25, suppl. 6, p. 124-126. DOI: [10.1002/jia2.26009](https://doi.org/10.1002/jia2.26009). [DB: Science Citation Index Expanded (Web of Science)]


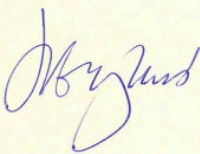
Kitos publikacijos:

5. Laurenčikaitė, Megan; Matulionytė, Raimonda (temos vadovas); **Matulytė, Elžbieta** (temos vadovas). Aktyvi tuberkuliozė ŽIV užsikrėtusių pacientų populiacijoje Lietuvoje: sociodemografinių, klinikinių veiksnių ir išeičių 12 metų analizė // tudentų mokslinės veiklos LXXIII konferencija Vilnius, 2021 m. gegužės 17–20 d.: pranešimų tezės; leidinį sudarė Simona Kildienė. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla, 2021. eISBN 9786090706244. p. 220-221. (Vilnius University Proceedings, ISSN 2669-0233 ; vol. 15). DOI: [10.15388/Proceedings.2021.1](https://doi.org/10.15388/Proceedings.2021.1).

6. Gudaitis, Tomas; Matulionytė, Raimonda (temos vadovas); **Matulytė, Elžbieta** (temos vadovas). Latentinės tuberkuliozės infekcijos paplitimas ir susiję rizikos veiksniai ŽIV užsikrėtusių pacientų populiacijoje Lietuvoje // Studentų mokslinės veiklos LXXIV konferencija, Vilnius, 2022 m. gegužės 17–20 d.: pranešimų tezės; leidinį sudarė Simona Kildienė. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla, 2022. eISBN 9786090707371. p. 177. (Vilnius University Proceedings, eISSN 2669-0233 ; vol. 21). DOI: [10.15388/SMVK.2022](https://doi.org/10.15388/SMVK.2022).
7. Raudonis, Šarūnas; Matulionytė, Raimonda (temos vadovas); **Matulytė, Elžbieta** (temos vadovas). Interferono- γ išskyrimo testo ir tuberkulino odos testo palyginimas, diagnozuojant latentinę tuberkuliozės infekciją ŽIV užsikrėtusiems pacientams // Studentų mokslinės veiklos LXXIV konferencija Vilnius, 2022 m. gegužės 16–20 d.: pranešimų tezės; leidinį sudarė Simona Kildienė. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla, 2022. eISBN 9786090707371. p. 171-172. (Vilnius University Proceedings, eISSN 2669-0233 ; vol. 21). DOI: [10.15388/SMVK.2022](https://doi.org/10.15388/SMVK.2022).
8. Raudonis, Šarūnas; Matulionytė, Raimonda (temos vadovas); **Matulytė, Elžbieta** (temos vadovas). Visuotinio ištyrimo programos dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos žmogaus imunodeficito virusu užsikrėtusiems pacientams veiksmingumo, įvykdomumo ir priimtumo įvertinimas // Studentų mokslinės veiklos LXXV konferencija, Vilnius, 2023 m. gegužės 15–19 d.: pranešimų tezės; leidinį sudarė Simona Kildienė. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla. eISSN 2783-7831. 2023, p. 273-274. (Vilnius University Proceedings). DOI: [10.15388/SMVK.2023](https://doi.org/10.15388/SMVK.2023).
9. **Matulytė Elžbieta**. žodinis pranešimas „Ar reikia gydyti latentinę tuberkuliozės infekciją“. „Infekcinių ligų diagnostikos, gydymo ir profilaktikos aktualijos“ 2019 m. spalio 9 d.

PRIEDAI

1 priedas

 440		
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS <i>sui generis</i> darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO		
LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ		
2019-12-03 Nr.2019/12-1167-658		
Tyrimo pavadinimas:		
Aktyvios tuberkuliozės prevencijos gydant latentinę tuberkuliozės infekciją ŽIV užsikrėtusiems pacientams efektyvumas, įvykdomumas ir įtaka sergamumui aktyvia tuberkulioze (I dalis)		
Protokolo Nr.:	01	
Versija:	02	
Data:	2019 11 22	
Informuoto asmens sutikimo forma:	02 (tiriamieji) 2019 11 22 02 (kontrolinė grupė) 2019 11 22	
Pagrindiniai tyrėjai:	Raimonda Matulionytė	
Įstaigos pavadinimas:	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos	
Adresas:	Santariškių g. 2, Vilnius	
Leidimas galioja iki:	2022 12	
Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 2019/12), vykusio 2019 m. gruodžio 3 d. sprendimu.		
Pirmininkas	 prof. dr. (HP) Saulius Vosylius	
<hr/>		
Viešoji įstaiga Universiteto g. 3 01513 Vilnius	Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre Kodas 211950810	Komiteto duomenys: M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek.zmf.vu.lt

2 priedas



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2020 06 22 Nr.2020/6-1240-723

Tyrimo pavadinimas:

Aktyvios tuberkuliozės prevencijos gydant latentinę tuberkuliozės infekciją ŽIV užsikrėtusiems pacientams efektyvumas, įvykdomumas ir įtaka sergamumui aktyvia tuberkulioze (II dalis)

Protokolo Nr.: 01
Versija: 02
Data: 2020 05 15

Informuoto asmens sutikimo forma: netaikoma

Pagrindinis tyrėjas: **Raimonda Matulionytė**

Ištaigos pavadinimas: Programų ir tuberkuliozės valstybės informacinės sistemos skyrius (prie SAM)

Adresas: P. Širvio g. 5, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2022 12**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininį tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 2020/6), vykusio 2020 m. birželio 22 d. sprendimu.

Pirmininkas

prof. dr. (HP) Saulius Vosylius

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT- 03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 30 egz.