

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Visuotinio ištyrimo dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos (LTBI) naudojant gama interferono išskyrimo testą (IGRA) ir tuberkulino odos testą (TST) programos ŽIV užsikrėtusiems pacientams veiksmingumo, įvykdomumo ir priimtimumo įvertinimas

Assessment of the Effectiveness, Feasibility and Acceptability of Latent Tuberculosis Infection (LTBI) Screening Program with Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) and Tuberculin Skin Test (TST) in People Living with HIV (PLHIV) in Lithuania

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Šarūnas Raudonis** VI kursas, 12 gr.

Katedra/ Klinikos, kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika**

Darbo vadovas

Prof. dr. Raimonda Matulionytė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Ligita Jančorienė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-18

Studento elektroninio pašto adresas sarunas.raudonis@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Šiuo metu latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostikai žmogaus imunodeficitu virusu užsikrėtusiems žmonėms Lietuvoje yra naudojami 2 diagnostiniai testai – gama interferono išskyrimo ir tuberkulino odos testai. Šiame tyrime gama interferono išskyrimo testas buvo pranašesnis už tuberkulino odos testą keliais aspektais: didesnis jautrumas, galimybė dažniau nustatyti latentinės tuberkuliozės infekciją švirkščiamųjų narkotikų vartotojams ir tiems, kurių imuninė sistema yra slopinama dėl žmogaus imunodeficitu viruso. Tyrime buvo nustatyta, kad skirtinguose Lietuvos regionuose gyvenantys pacientai turi nevienodą CD4+ T ląstelių skaičių, todėl skirtingo lygio imuniteto slopinimas gali turėti įtakos diagnostinio testo pasirinkimui. Nors visuotinio ištyrimo programa gali būti vykdoma abiem testais, gama interferono išskyrimo testas, lyginant su tuberkulino odos testu, yra labiau priimtinas pacientams, ypač tiems, kurie yra ne vyresni nei 40 metų, ir tiems asmenims, kurie priklauso didesnės socialinės rizikos grupėms (švirkščiamųjų narkotikų vartotojai, bedarbiai, anksčiau laisvės atėmimo įstaigose bausmes atlikę asmenys). Abu testai turi savo privalumų ir trūkumų, tačiau gama interferono išskyrimo testas yra labiau patikimas ir tikslesnis tyrimas latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostikoje žmogaus imunodeficitu užsikrėtusiems asmenims. Efektyvi latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostika gali sumažinti tuberkuliozės plitimą visuomenėje ir apsaugoti žmogaus imunodeficitu virusu užsikrėtusius asmenis nuo tuberkuliozės.

Raktažodžiai: ŽIV; LTBI; IGRA; TST; TB.

Summary

Interferon-gamma release assay and tuberculin skin tests are the most commonly used tests in Lithuania for the diagnosis of latent tuberculosis infection in people living with human immunodeficiency virus. In this study, interferon-gamma release assay was found to be more effective than the tuberculin skin test because it is more sensitive and can more frequently detect latent tuberculosis infection in intravenous drug users and those with suppressed immune system due to human immunodeficiency virus. The study also found that patients living in different regions of Lithuania have different levels of CD4+ T cells, which may affect the choice of diagnostic tool based on the level of immunosuppression. Although both tests can be

used in the screening program, interferon-gamma release assay was found to be more acceptable for patients, especially those who are 40 years old or younger and who belong to socially vulnerable groups, such as intravenous drug users, unemployed people, formerly incarcerated individuals. Both tests have their advantages and disadvantages, but interferon-gamma release assay was found to be more reliable and accurate for the diagnosis of latent tuberculosis in people living with human immunodeficiency virus. Effective latent tuberculosis infection diagnosis can reduce the spread of tuberculosis in the community and protect immunocompromised individuals, including those with human immunodeficiency virus from tuberculosis.

Key words: HIV; LTBI; IGRA; TST; TB.

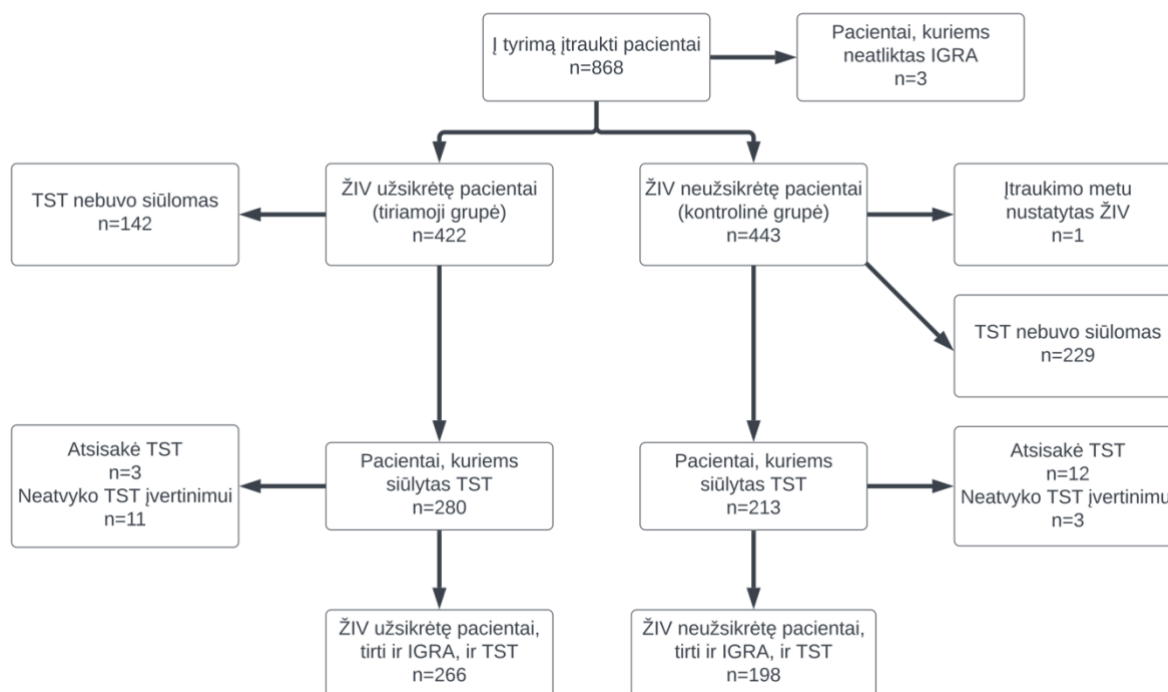
Ivadas

Latentinė tuberkuliozės infekcija (LTBI) yra nuolatinė organizmo imuninė reakcija į stimulą *Mycobacterium tuberculosis* antigenais, nesant aktyvios tuberkuliozės (TB) klinikinių požymių (1). Manoma, kad pasaulyje apie 1,7 milijardo žmonių turi LTBI (2), tačiau šie duomenys nėra tikslūs, kadangi nėra priimto „auksinio standarto“ LTBI diagnostikai. Tikslī diagnostika svarbi, kadangi sveikų žmonių populiacijoje LTBI reaktyvacijos tikimybė į aktyvią TB per visą žmogaus gyvenimą yra nuo 5 iki 15 % (3,4), o užsikrėtusiems žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) LTBI reaktyvacijos rizika per metus siekia nuo 3 iki 16% (5,6). Šiuo metu diagnostikai naudojami 2 testai – gama interferono išskyrimo testas (IGRA) ir tuberkulino odos testas (TST). Naudojant juos yra nustatomas skirtingas LTBI paplitimas pasaulyje: su IGRA – 24,8% (95% pasikliautinas intervalas (PI): 19,7-30,0%), o su TST – 21,2% (95% PI: 17,9-24,4%). Europoje fiksuojamas mažiausias LTBI paplitimas tarp visų žemynų – TST testu 8,3% (95% PI: 7,8-8,8%) (7). Vis dėlto, skirtingose Europos šalyse LTBI paplitimas nėra homogeniškas. Dar nebuvo atlikta tyrimų, siekiančių nustatyti LTBI paplitimą Lietuvoje, tačiau šalies TB epidemiologinė situacija kelia susirūpinimą – 2021 metais šalyje sergamumas atvira TB buvo 23,1/100 000 gyventojų ir 3 kartus viršijo Europos Sąjungos sergamumo vidurkį (7,35 /100 000 gyventojų) (8). 2019 metais buvo nustatyti 25 ŽIV ir TB koinfekcijos atvejai, kas sudarė 2,6% nuo visų tais metais nustatytų TB atvejų Lietuvoje (8). Tais pačiais metais Lietuvoje daugiau nei 60% pacientų, kuriems buvo nustatytas įgyto imunodeficito sindromas (AIDS), TB buvo jų AIDS apibrėžianti liga (9). Statistika rodo, kad efektyvi LTBI diagnostikos programa Lietuvai yra aktuali ir būtina, siekiant valdyti TB plitimą visuomenėje bei apsaugant nuo TB pažeidžiamiausias visuomenes grupes – imuninę sistemą slopinančius vaistus vartojantys pacientai, laisvės atėmimo bausmes atliekančius asmenis, imigrantus iš didelį TB paplitimą turinčių šalių, pastovios gyvenamosios vietos neturinčius žmones, švirkščiamųjų narkotikų vartotojus (ŠNV) ir ŽIV užsikrėtusius asmenis (10). Šiuo metu Lietuvoje nėra visuotinio ištyrimo programos dėl LTBI ŽIV užsikrėtusiems asmenims.

Darbo tikslas: įvertinti tokios programos veiksmingumą, įvykdomumą ir priimtinumą Lietuvoje, ir pateikti įrodymais pagrįstas rekomendacijas, kaip tokią visuotinio ištyrimo programą reikėtų įgyvendinti.

Tiriamieji ir metodai

Buvo atliktas vienu momentinis pjūvio tyrimas trijose Lietuvos infekcinių ligų klinikose – Klaipėdos Universiteto ligoninės filialo „Klaipėdos ligoninės“ Infekcinių ligų klinikoje (184 pacientų, iš jų – 74 užsikrėtę ŽIV), Respublikinės Šiaulių ligoninės Suaugusiųjų infekcinių ligų skyriuje (180 pacientų, iš jų – 59 užsikrėtę ŽIV) ir Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikinių Infekcinių ligų centre (504 pacientai, iš jų 289 užsikrėtę ŽIV). Į biomedicininį tyrimą nuo 2018 m. rugpjūčio mėn. iki 2022 m. vasario mėn. iš viso įtraukti 868 pacientai, tiriamosios grupės atrankos kriterijai pavaizduoti paveiksle. Nr. 1.



Paveikslas. Nr. 1 tiriamosios grupės atrankos kriterijai

Konsultuotos 2 pacientų grupės - ŽIV neužsikrėtę ir ŽIV užsikrėtę asmenys. Pacientai kartu su gydytoju pildė klausimyną, kuriame surinkti demografiniai, gyvenimo būdo ir bendrieji klinikiniai duomenys: amžius, lytis, gimtoji šalis, gyvenamoji vieta, išsilavinimas, kūno masės indeksas, arterinis kraujo spaudimas, surūkomų cigarečių skaičius per dieną, alkoholio suvartojimas alkoholio standartiniais vienetais per savaitę, ŠNV, pakaitinio gydymo metadonu (PGM) anamnezė, informacija apie gyvenamąją vietą (gyvenamosios vietos plotas, kartu gyvenančių žmonių skaičius), informacija apie buvimą įkalinimo įstaigose, darbo pobūdį, buvusius kontaktus su atvira TB sergančiais ligoniais, Bacillus Calmette-Guérin (BCG)

vakcinacijos anamnezė, pacientų gretutinės ligos ir vartojami vaistai joms gydyti. Jei žmogus per savaitę suvartodavo alkoholio kiekį, atitinkantį 14 ar daugiau standartinių alkoholio vienetų, buvo laikoma, kad asmuo piktnaudžiauja alkoholiu.

ŽIV užsikrėtusiųjų grupei buvo surinkta informacija apie ŽIV užsikrėtimo būdą, gaunamą antiretrovirusinę terapiją (ART), CD4+ T ląstelių kiekį/mm³ bei ŽIV RNR kopijų skaičių/mm³ ŽIV nustatymo metu, AIDS diagnozė, jei buvo diagnozuota. Taip pat buvo atlikti laboratoriniai tyrimai: bendras kraujo tyrimas, IGRA, TST, surinkta informacija, kada pirmą kartą buvo rasti anti-HCV ir ŽIV 1/2 antikūnai, kada atlikti kombinuotas ŽIV (1/2 antikūnų ir p24 antigeno), HBS antigeno tyrimas. Jei pacientas anksčiau nebuvo tirtas dėl virusinių hepatitų, šie tyrimai buvo atlikti įtraukimo į tyrimą metu. ŽIV užsikrėtusiems pacientams taip pat buvo papildomai ištirtas ŽIV RNR kopijų skaičius/mm³ ir CD4+ T ląstelių skaičius/mm³ įtraukimo į tyrimą metu.

586 pacientams (67,75% nuo įtrauktų pacientų) buvo atliktas bendras hematologinis kraujo tyrimas. Kadangi nemažai daliai pacientų bendras hematologinis kraujo tyrimas nebuvo atliktas, nuspręsta jo rezultatų nenaudoti atliekant duomenų analizę.

Kilus įtarimui dėl atviros TB (buvęs kontaktas su atvira TB arba turi TB būdingų simptomų), buvo atlikta krūtinės ląstos rentgeno nuotrauka, skreplių mikroskopija ir GeneXpert tyrimas.

Šiauliuose ir Vilniuje pacientams buvo atliktas IGRA QuantiFeron® - TB Gold testu, o Klaipėdoje – LIOFeron® TB/LTBI testu. Kokia bus testo reikšmė (teigiamas ar neigiamas) nustatoma pagal kraujo plazmoje esančių T limfocitų ir mononuklearų išskiriamas gama interferono (IFN- γ) kiekio ribines vertes. QuantiFeron® - TB Gold yra teigiamas, kai IFN $\gamma \geq 0,35$ IU/mL, – LIOFeron® TB/LTBI, kai IFN - $\gamma \geq 0,2$ IU/mL.

TST buvo atliekamas tik Vilniuje. Iš viso TST ištirti 493 pacientai (56,8% nuo visų į tyrimą įtrauktų pacientų). TST buvo siūlytas 280 ŽIV užsikrėtusiems pacientams, jiems testas buvo laikomas teigiamu, kai 48-72 val po mėginio atlikimo susidariusios pūkšlės diametras ≥ 5 mm. ŽIV neužsikrėtusiems pacientams pūkšlės diametro riba, kada TST buvo laikomas teigiamu – ≥ 10 mm.

Programos veiksmingumas vertinamas lyginant IGRA ir TST testus tarpusavyje – jų gebėjimą nustatyti LTBI, demografinių ir klinikinių rodiklių įtaką testų vertei, nustatant abiejų testų jautrumą ir specifiškumą, atliekant Bajerso latentinių klasių analizę, bei lyginant CD4+ T ląstelių kiekio vidurkius ir teigiamų IGRA testų dalį ŽIV užsikrėtusiems pacientams skirtinguose infekcinių ligų centruose. Įvykdomumas ir priimtinumai įvertinti nagrinėjant

pacientų, kurie atsisakė dalyvauti arba nebaigė LTBI ištyrimo programos, demografinius rodiklius.

Statistinė analizė atlikta su SPSS 26.0 ir Rstudio 4.2.2 programomis. Kategoriniai kintamieji buvo analizuojami naudojant Pearson chi-kvadrato testą ir, esant poreikiui, tikslų Fisher testą. LTBI diagnostinių testų konkordiškumas tikrintas skaičiuojant Cohen-kappa koeficientą. Kategoriniai kintamieji buvo analizuojami naudojant neparametrinius testus, tokius kaip Kruskal-Wallis ir Mann-Whitney testas. Vienalypė logistinė regresija buvo atlikta ieškant asociacijų tarp pacientų sociodemografinių bei klinikinių duomenų ir abiejų LTBI testų rezultatų. Jei buvo gauta $p < 0,05$, kintamieji buvo įtraukti į daugialypę logistinę regresiją. Bajerso latentinės klasės analizė buvo atlikta naudojant Rstudio paketą *rjags*, duomenys vizualizuoti naudojant paketus *bayesplot* ir *mcmcplot*.

Rezultatai

Demografinių ir klinikinių duomenų analizė

Tiriamąją grupę sudarė 422 pacientai (48,79% į tyrimą įtrauktų pacientų). Buvo įvertinti pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys. Pacientai buvo atskirai ištirti pagal tai, ar tiriamuoju testu (IGRA arba TST) buvo nustatyta LTBI. Pacientų analizė, kuriems LTBI nustatyta su IGRA, pateikta lentelėje Nr. 1, pacientų, kuriems LTBI nustatyta su TST, duomenys pateikti lentelėje Nr. 2.

Lentelė Nr. 1. Pacientai, kuriems LTBI diagnostikai naudotas IGRA, demografiniai ir klinikiniai duomenys (n=422)

Rizikos veiksniai		LTBI nustatyta su IGRA (n=71), n (%)	LTBI nenustatyta su IGRA (n=351), n (%)	ŠS (95% PI)	p vertė
Lytis	Vyras	51 (71,8)	241 (68,7)	1,164 (0,662- 2,046)	0,673
	Moteris	20 (28,2)	110 (31,3)		
Amžius	≤ 40 metų	37 (52,1)	169 (48,1)	1,172 (0,703- 1,953)	0,603
	>40 metų	34 (47,9)	182 (51,9)		
Išsilavinimas	Ne aukštojoje mokykloje	60 (84,5)	203 (57,8)	3,977 (2,021- 7,825)	<0,01
	Aukštojoje mokykloje	11 (15,5)	148 (42,2)		
Gyvenama vietovė	Miestas	63 (88,7)	300 (85,5)	0,747 (0,338- 1,651)	0,75
	Rajonas	8 (11,3)	51 (14,5)		
Darbingumas	Bedarbis	43 (60,6)	115 (32,8)	3,152 (1,863- 5,331)	<0,01
	Dirbantis	28 (39,4)	236 (67,2)		
ŽIV užsikrėtimo būdas	ŠNV	49 (69,0)	98 (27,9)	4,167 (2,627- 6,610)	<0,01
	Lytiniai santykiai	22 (31,0)	253 (72,1)		
AIDS diagnozė	Taip	5 (7,2)	52 (14,9)	0,441 (0,169- 1,147)	0,085
	Ne	64 (92,8)	297 (85,1)		

Rizikos veiksniai		LTBI nustatyta su IGRA (n=71), n (%)	LTBI nenustatyta su IGRA (n=351), n (%)	ŠS (95% PI)	p vertė
Neturi pastovios gyvenamosios vietos	Taip	7 (9,9)	7 (2,0)	5,375 (1,823-15,845)	0,04
	Ne	64 (90,1)	344 (98,0)		
Kartu namuose gyvenančių žmonių kiekis	0-3 žmonių	56 (78,9)	281 (80,1)	1,075 (0,574-2,013)	0,871
	≥4 žmonės	15 (21,1)	70 (19,9)		
Piktnaudžiavimas alkoholiu	Taip	8 (11,4)	55 (15,9)	0,680 (0,309-1,500)	0,464
	Ne	62 (88,6)	290 (84,1)		
Rūkymas	Rūko arba rūkė	67 (94,4)	264 (75,2)	5,52 (1,956-15,578)	<0,01
	Nerūko	4 (5,6)	87 (24,8)		
ŠNV	Yra vartoję	52 (73,2)	107 (30,6)	6,215 (3,506-11,018)	<0,01
	Niekada nevartojo	19 (26,8)	243 (69,4)		
PGM	Yra vartoję	17 (23,9)	24 (6,8)	4,289 (2,163-8,507)	<0,01
	Niekada nevartojo	54 (76,1)	327 (93,2)		
Anamnezėje buvimas laisvės atėmimo įstaigoje	Taip	48 (67,6)	101 (28,8)	5,166 (2,986-8,937)	<0,01
	Ne	23 (32,4)	250 (71,2)		
Randas po BCG vakcinacijos	Taip	6 (8,5)	33 (9,4)	1,124 (0,453-2,792)	1,0
	Ne	65 (91,5)	318 (90,6)		
Buves kontaktas su atvira TB sergančiu žmogumi	Taip	11 (15,5)	50 (14,2)	1,104 (0,543-2,243)	0,853
	Ne	60 (84,5)	301 (85,8)		
Hepatitis C	Taip	53 (74,6)	108 (30,8)	6,625 (3,707-11,841)	<0,01
	Ne	18 (25,4)	243 (69,2)		
Hepatitis B	Taip	3 (4,2)	12 (3,4)	1,246 (0,343-4,535)	0,726
	Ne	68 (95,8)	339 (96,6)		

Rizikos veiksniai		LTBI nustatyta su IGRA (n=71), n (%)	LTBI nenustatyta su IGRA (n=351), n (%)	ŠS (95% PI)	p vertė
CD4+ T ląstelių kiekis/mm ³ ŽIV nustatymo metu	≤350 ląstelių/mm ³	24 (33,8)	180 (51,3)	2,061 (1,208-3,521)	0,09
	>350 ląstelių/mm ³	47 (66,2)	171 (48,7)		
ŽIV RNR kopijų skaičius/mm ³ nustatymo metu	≥200 kopijų/mm ³	63 (88,7)	327 (93,2)	1,730 (0,743-4,032)	0,218
	<200 kopijų/mm ³	8 (11,3)	24 (6,8)		
CD4+ T ląstelių kiekis/mm ³ įtraukimo į tyrimą metu	≤350 (ląstelės/mm ³)	18 (25,4)	125 (35,6)	1,629 (0,914-2,899)	0,101
	>350 (ląstelės/mm ³)	53 (74,6)	226 (64,4)		
ŽIV RNR kopijų skaičius/mm ³ įtraukimo į tyrimą metu	≥200 kopijų/mm ³	29 (40,8)	150 (42,7)	1,081 (0,643-1,814)	0,794
	<200 kopijų/mm ³	42 (59,2)	201 (57,3)		
ART vartojimas įtraukimo į tyrimą metu	Taip	20 (28,2)	114 (33,4)	1,281 (0,729-2,251)	0,408
	Ne	51 (71,8)	227 (66,6)		

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas; AIDS – įgyto imunodeficito sindromas;
ŠNV – švirkščiamųjų narkotikų vartojimas; PGM – pakaitinis gydymas metadonu;
BCG - Bacillus Calmette-Guérin; TB – tuberkuliozė; ART – antiretrovirusinė terapija

Nustatyta, kad didesnė rizika turėti LTBI (p reikšmė <0,05), kai ji nustatoma su IGRA, yra tiems, kurie

- mokėsi ne aukštojoje mokykloje (neturi profesinio bakalauro arba universitetinio išsilavinimo), rizika didesnė 3,977 karto,
- yra bedarbiai, rizika didesnė 3,152 karto,
- ŽIV užsikrėtė vartojant švirkščiamuosius narkotikus, rizika didesnė 6,215 karto;
- neturi pastovios gyvenamosios vietos, rizika didesnė 5,375 karto,
- yra rūkę cigaretės seniau arba vis dar rūko, rizika didesnė 5,52 karto,
- yra ŠNV, rizika didesnė 6,215 karto,
- yra gavę PGM, rizika didesnė 4,289 karto,

- yra atlikę bausmę laisvės atėmimo įstaigoje, rizika didesnė 5,166 karto,
- turi nustatytą hepatitą C, rizika didesnė 6,625 karto.

Atlikus daugianarę logistinę regresiją, nustatyta, kad ŠNV yra nepriklausomai susijęs su LTBI, nustatant ją su IGRA (ŠS=2,855, 95% PI 1,289-6,325; p=0,01). Kiti vienalypėje regresijoje buvę statistiškai reikšmingi kintamieji, tokie kaip ŽIV užsikrėtimo būdas, PGM vartojimas ir hepatito C statusas, nebuvo traukti į daugianarę logistinę regresiją dėl šių kintamųjų sąsajų su ŠNV.

Lentelė Nr. 1. Pacientai, kuriems LTBI diagnostikai naudotas TST, demografiniai ir klinikiniai duomenys (n=266)

Rizikos veiksniai		LTBI nustatyta su TST (n=23), n (%)	LTBI nenustatyta su TST (n=243), n (%)	ŠS (95%CI)	p vertė
Lytis	Vyras	17 (73,9)	175 (72)	1,101 (0,416-2,907)	1,0
	Moteris	6 (26,1)	68 (28)		
Amžius	≤ 40 metų	12 (52,2)	135 (55,6)	1,146 (0,487-2,698)	0,828
	>40 metų	11 (47,8)	108 (44,4)		
Išsilavinimas	Ne aukštojoje mokykloje	16 (69,6)	146 (60,1)	1,517 (0,602-3,831)	0,503
	Aukštojoje mokykloje	7 (30,4)	97 (39,9)		
Gyvenama vietovė	Miestas	19 (82,6)	209 (86)	1,294 (0,415-4,036)	0,754
	Rajonas	4 (17,4)	34 (14)		
Darbingumas	Bedarbis	11 (47,8)	90 (37)	1,557 (0,661-3,677)	0,370
	Dirbantis	12 (52,2)	153 (63)		
ŽIV užsikrėtimo būdas	ŠNV	14 (60,9)	85 (35)	2,802 (1,202-6,957)	0,022
	Lytiniai santykiai	9 (39,1)	159 (65)		
AIDS diagnozė	Taip	3 (13,6)	28 (11,5)	1,212 (0,337-4,359)	0,730
	Ne	19 (86,4)	215 (88,5)		

Rizikos veiksniai		LTBI nustatyta su TST (n=23), n (%)	LTBI nenustatyta su TST (n=243), n (%)	ŠS (95%CI)	p vertė
Benamystė	Taip	2 (8,7)	7 (2,9)	3,215 (0,627-16,393)	0,177
	Ne	21 (91,3)	236 (97,1)		
Kartu namuose gyvenančių žmonių kiekis	0-3 žmonių	16 (69,6)	39 (16)	2,288 (0,883-5,929)	0,089
	≥4 žmonės	7 (30,4)	204 (84)		
Piktnaudžiavimas alkoholiu	Taip	5 (21,7)	44 (18,1)	1,256 (0,443-3,566)	0,586
	Ne	18 (78,3)	199 (81,9)		
Rūkymas	Rūko arba rūkė	21 (91,3)	199 (81,9)	2,322 (0,525-10,267)	0,388
	Nerūko	2 (8,7)	44 (18,1)		
ŠNV	Yra vartoję	16 (69,6)	89 (36,6)	3,955 (1,567-9,981)	0,03
	Niekada nevartojo	7 (30,4)	154 (63,4)		
PGM vartojimas	Yra vartoję	6 (26,1)	25 (10,3)	3,078 (1,111-8,523)	0,037
	Niekada nevartojo	17 (73,9)	218 (89,7)		
Anamnezėje buvimas laisvės atėmimo įstaigoje	Taip	12 (52,2)	81 (33,3)	2,182 (0,923-5,159)	0,107
	Ne	11 (47,8)	162 (66,7)		
Randas po BCG vakcinacijos	Taip	21 (91,3)	224 (92,2)	0,891 (0,194-4,089)	0,700
	Ne	2 (8,7)	19 (7,8)		
Buves kontaktas su atvira TB sergančiu žmogumi	Taip	4 (17,4)	50 (20,6)	0,813 (0,265-2,496)	1,0
	Ne	19 (82,6)	193 (79,4)		
Hepatitis C	Taip	18 (78,3)	83 (34,2)	6,940 (2,488-19,355)	<0,01
	Ne	5 (21,7)	160 (65,8)		
Hepatitis B	Taip	1 (4,3)	6 (2,5)	1,795 (0,207-15,594)	0,473
	Ne	22 (95,7)	237 (97,5)		

Rizikos veiksniai		LTBI nustatyta su TST (n=23), n (%)	LTBI nenustatyta su TST (n=243), n (%)	ŠS (95%CI)	p vertė
CD4+ T ląstelių kiekis/mm ³ ŽIV nustatymo metu	>350 ląstelių/mm ³	19 (82,6)	125 (51,4)	4,484 (1,481-13,514)	0,04
	≤350 ląstelių/mm ³	4 (17,4)	118 (48,6)		
ŽIV RNR kopijų skaičius/mm ³ nustatymo metu	≥200 kopijų/mm ³	22 (95,7)	228 (93,8)	1,447 (0,182-11,282)	1,0
	<200 kopijų/mm ³	1 (4,3)	15 (6,2)		
CD4+ T ląstelių kiekis/mm ³ įtraukimo į tyrimą metu	>350 ląstelių/mm ³	19 (82,6)	164 (67,5)	2,288 (0,753-6,944)	0,162
	≤350 ląstelių/mm ³	4 (17,4)	79 (32,5)		
ŽIV RNR kopijų skaičius/mm ³ įtraukimo į tyrimą metu	≥200 kopijų/mm ³	8 (34,8)	123 (50,6)	1,923 (0,786-4,695)	0,191
	<200 kopijų/mm ³	15 (65,2)	120 (49,4)		
Vartojo ART įtraukimo į tyrimą metu	Taip	16 (69,6)	136 (58,1)	1,647 (0,653-4,155)	0,375
	Ne	7 (30,4)	98 (41,9)		

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas; AIDS – įgyto imunodeficito sindromas;

ŠNV – švirkščiamųjų narkotikų vartojimas; PGM – pakaitinis gydymas metadonu;

BCG - Bacillus Calmette-Guérin; TB – tuberkuliozė; ART – antiretrovirusinė terapija

Didesnė rizika turėti LTBI (p reikšmė <0,05), kai ji nustatoma yra su TST, yra tiems, kurie

- ŽIV užsikrėtė vartojant švirkščiamuosius narkotikus, rizika didesnė 2,802 karto,
- yra ŠNV, rizika didesnė 3,955 karto,
- yra gavę PGM, rizika didesnė 3,078 karto,
- turi nustatytą hepatitą C, rizika didesnė 6,940 karto,
- turi CD4+ T ląstelių kiekį ŽIV diagnozės nustatymo metu didesnę nei 350 ląstelių/ mm³, rizika didesnė 4,484 karto.

Atlikus daugianarę logistinę regresiją, nustatyta, kad tiek ŠNV (ŠS=3,340, 95% PI 1,304-8,553, p=0,012), tiek CD4+ T ląstelių skaičius ŽIV nustatymo metu (ŠS=3,752, 95% PI 1,221-11,525, p=0,021) yra nepriklausomai susiję su LTBI, nustatant ją su TST. Kiti vienalypėje regresijoje buvę statistiškai reikšmingi rizikos veiksniai, tokie kaip ŽIV užsikrėtimo būdas, PGM gavimas ir hepatito C statusas, nebuvo traukti į daugianarę logistinę regresiją dėl šių kintamųjų sąsajų su ŠNV.

IGRA ir TST palyginimas

Ir IGRA, ir TST testu buvo ištirti 266 ŽIV užsikrėtę pacientai. Iš jų IGRA buvo teigiamas (IGRA+) 46 pacientams (17,3%), TST buvo teigiamas (TST+) 23 pacientams (8,6%). IGRA+/TST+ buvo 13 pacientų (4,9%), IGRA+/TST - nustatytas 33 pacientams (12,4%), IGRA-/TST+ buvo 10 pacientų (3,8%), o IGRA-/TST- buvo 210 pacientų (78,9%).

Vidinis suderinamumas tarp IGRA ir TST testų nustatytas priimtinas – Cohen-kappa koeficiento reikšmė 0,296 (PI 95% 0,133-0,453), p <0,01.

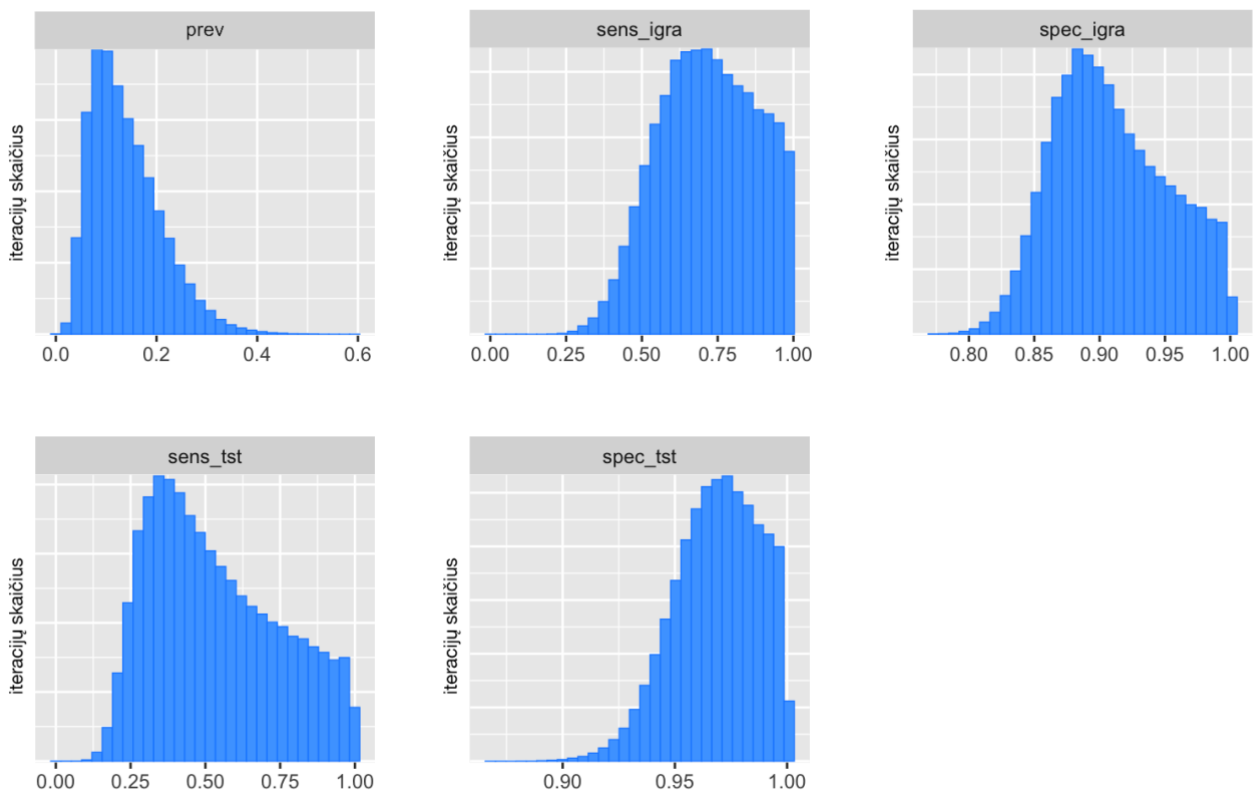
Norint įvertinti kiekvieno testo jautrumą ir specifiškumą LTBI diagnozuoti, buvo atlikta Bajerso latentinių klasių analizė. Šios analizės rezultatai pateikti lentelėje Nr. 3 ir grafike Nr. 1.

Lentelė Nr. 3. Bajerso latentinių klasių analizės rezultatai

Rodiklis	Vidurkis	Standartinis nuokrypis (SD)	Standartinė paklaida (SE)	95% PI
LTBI paplitimas (<i>prev</i>)	0,1395	0,06935	0,0001791	(0,1360, 0,1430)
IGRA jautrumas (<i>sens_IGRA</i>)	0,7177	0,15664	0,0004044	(0,7108, 0,7246)
TST jautrumas (<i>sens_TST</i>)	0,5351	0,21466	0,0005542	(0,5243, 0,5459)
IGRA specifiškumas (<i>spec_IGRA</i>)	0,9091	0,04363	0,0001126	(0,9060, 0,9122)
TST specifiškumas (<i>spec_TST</i>)	0,9688	0,01872	0,00004834	(0,9680, 0,9696)

LTBI – latentinės tuberkuliozės infekcija; IGRA – gama interferono išskyrimo testas;

TST – tuberkulino odos testas



Grafikas Nr. 1. Aposterinių duomenų grafinė vizualizacija

Remiantis Bajerso latentinių klasių analizės duomenimis, IGRA jautrumas, diagnozuojant LTBI, yra 71,77% (95% PI 71,08%-72,46%), IGRA yra jautresnis, lyginant su TST, kurio jautrumas yra 53,51% (95% PI 52,43%-54,59%).

TST specifiškumas yra 96,88% (95% PI 96,80%-96,96%), jis didesnis už IGRA specifiškumą – 90,91% (95% PI 90,60%-91,22%).

CD4+ T ląstelių kiekio skirtumai tarp skirtingų centrų

Siekiant įvertinti, ar LTBI diagnostika IGRA skiriasi tyrimo centruose, priklausomai nuo pacientų imuninės sistemos slopinimo lygio, buvo palyginti CD4+ T ląstelių kiekio vidurkiai ŽIV užsikrėtusiems pacientams.

CD4+ T ląstelių kiekio ŽIV nustatymo metu ir įtraukimo į tyrimą metų charakteristikos pavaizduotos lentelėse Nr. 4 ir Nr. 5.

Lentelė Nr. 4. CD4+ T ląstelių kiekio vidurkiai skirtinguose tyrimo centruose ŽIV nustatymo metu

	Vilnius (n=241), ląstelės/mm ³	Klaipėda (n=73), ląstelės/mm ³	Šiauliai (n=55), ląstelės/mm ³
Vidurkis	378,06	314,67	357,69
Standartinis nuokrypis (SD)	266,28	233,81	310,72
Standartinė paklaida (SE)	17,15	27,37	41,90
95% PI	359,95-411,85	260,11-369,22	273,69-273,69

Vilniaus centro pacientams CD4+ T ląstelių kiekis ŽIV nustatymo metu vidutiniškai buvo didžiausias – 378,06 ląstelės/mm³, o mažiausias Klaipėdoje – 314,67 ląstelių/mm³.

Atlikus nepriklausomų imčių Kruskal-Wallis testą, nustatyta, kad vidutinis CD4+ T ląstelių skaičius ŽIV nustatymo metu tarp skirtingų tyrimo centrų statistiškai reikšmingai nesiskiria (p=0,191).

Lentelė Nr. 5 CD4+ T ląstelių kiekio vidurkiai skirtinguose tyrimo centruose įtraukimo į tyrimą metu

	Vilnius (n=241), ląstelės/mm ³	Klaipėda (n=73), ląstelės/mm ³	Šiauliai (n=55), ląstelės/mm ³
Vidurkis	494,70	369,60	645,82
Standartinis nuokrypis (SD)	298,46	288,17	376,93
Standartinė paklaida (SE)	19,22	26,70	50,83
95% PI	493,70-531,57	316,37-422,84	543,92-747,72

Šiaulių centro pacientai turėjo didžiausią CD4+ T ląstelių kiekį įtraukimo į tyrimą metu – 646,82 ląsteles/mm³, o mažiausią – Klaipėdos pacientai – 368,60 ląsteles/mm³.

Nepriklausomų imčių Kruskal-Wallis testas parodė, kad vidutinis CD4+ T ląstelių kiekis įtraukimo į tyrimą metu statistiškai reikšmingai skiriasi tarp tyrimo centrų (p<0,01).

Vertinant kaip skyrėsi IGRA testo vertės priklausomai nuo tyrimo centro, didžiausia dalis teigiamų IGRA testų buvo Šiauliuose – 25,4% (15 pacientų iš 59), toliau sekė Vilnius – 17,6% (51 iš 289) ir Klaipėda – 6,8% (5 iš 74). Šie skirtumai buvo statistiškai reikšmingi (p=0,013).

TST atsisakusių arba tyrimo nebaigusių pacientų demografinių rodiklių analizė

Iš 280 į tyrimą įtrauktų pacientų, kuriems buvo siūlytas TST tyrimas, 5% pacientų (n=14) TST atsisakė (n=3) arba neatvyko į pakartotinį vizitą tyrimo įvertinimui (n=11). Palyginus su ŽIV neužsikrėtusių pacientų grupe, iš 213 pacientų 7,04% pacientų (n=15) TST atsisakė (n=12) arba neatvyko į pakartotinį vizitą (n=3).

Buvo atlikta ŽIV užsikrėtusių pacientų, kuriems TST nebuvo atliktas ar užbaigtas vertinti, demografinių rodiklių vienalypė regresija. Rezultatai pateikti lentelėje Nr. 6*.

Lentelė Nr. 6. TST atsisakusių arba tyrimo nebaigusių pacientų demografinių rodiklių analizė (n=280)

Rodiklis		TST atsisakė arba neatvyko įvertinimui (n=14), n (%)	TST buvo atliktas (n=266), n(%)	ŠS (95% PI)	p reikšmė
Amžius	≤ 40 metų	12 (85,7)	120 (44,7)	4,867 (1,066- 22,127)	0,027
	>40 metų	2 (14,3)	147 (55,3)		
Darbingumas	Bedarbis	10 (71,4)	101 (38)	4,084 (1,248- 13,367)	0,022
	Dirbantis	4 (28,6)	165 (62)		
ŠNV	Yra vartoję	12 (85,7)	105 (39,5)	9,174 (2,020- 41,667)	0,001
	Niekada nevartojo	2 (14,3)	161 (60,5)		
ŽIV užsikrėtimo būdas	ŠNV	12 (85,7)	99 (37,2)	10,101 (2,217- 45,454)	<0,01
	Lytiniai santykiai	2 (14,3)	168 (62,8)		
Anamnezėje buvimas laisvės atėmimo įstaigoje	Taip	11 (78,6)	93 (35)	6,803 (1,856- 25)	0,03
	Ne	3 (21,4)	173 (65)		
Hepatitis C	Taip	10 (71,4)	101 (38)	4,082 (1,248- 13,333)	0,022
	Ne	4 (28,6)	165 (62)		

*Lentelėje pateikti tik tie rodikliai, kurie buvo statistiškai reikšmingai susiję (p<0,05)

ŠNV – švirkščiamųjų narkotikų vartojimas; ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

Didesnė rizika, kad pacientas atsisakys TST testo arba neatvyks testo įvertinimui, jeigu asmuo

- yra 40 metų ar jaunesnis, rizika didesnė 4,867 karto,
- yra bedarbis, rizika didesnė 4,084 karto,
- yra bent kartą gyvenime vartojęs švirkščiamuosius narkotikus, rizika didesnė 9,174 karto,
- ŽIV užsikrėtė per ŠNV, rizika didesnė 10,101 karto,
- yra atlikęs bausmę laisvės atėmimo įstaigoje, rizika didesnė 6,803 karto,
- turi nustatytą hepatitą C, rizika didesnė 4,082 karto.

Atlikus daugianarę logistinę regresiją paaiškėjo, ne vyresnis kaip 40 metų amžius yra nepriklausomas rizikos veiksnys, kad pacientas atsisakys TST testo arba neatvyks jo įvertinimui. (ŠS=4,665, 95% PI 1,001-21,735, p=0,05). Į daugianarę logistinę regresiją nebuvo įtrauktas ŽIV užsikrėtimo būdas per ŠNV, hepatito C statusas dėl sąsajų su ŠNV.

Nepriklausomų imčių Mann-Whitney testas parodė, kad nėra statistiškai reikšmingo skirtumo tarp pacientų amžiaus vidurkio ir TST testo atsisakymo arba neatvykimo įvertinimui (p=0,126).

Aptarimas

Visuotinio ištyrimo programos dėl LTBI ŽIV užsikrėtusiems pacientams efektyvumo vertinimas

Tyrimo rezultatai parodė, kad IGRA pasižymi didesniu jautrumu nei TST (71,77%, lyginant su 53,51%), tačiau yra mažiau specifiškas už TST (90,91%, lyginant su 96,88%). Vis dėlto šių Bajerso latentinės klasės analizės rezultatų negalima vertinti vienareikšmiškai – vienoje metanalizėje (11) – imuniteto deficito būklės pacientams TST buvo jautresnis ir specifiškesnis už IGRA, kitoje metanalizėje ŽIV užsikrėtusių populiacijoje (12) IGRA yra jautresnis ir specifiškesnis už TST. Vienas iš pagrindinių faktorių, lemiančių varijuojančias diagnostinių testų specifikacijas, yra skirtingas LTBI paplitimas tiriamose populiacijose (13) – didelio paplitimo (15% ar daugiau) populiacijose TST, naudojant 5 mm ribinę vertę, yra linkęs 72,5% atvejų nepakankamai identifikuoti LTBI atvejus, o 26,1% pertekliška diagnozuoti. IGRA, naudojant ≥ 0.35 IU/mL ribinę vertę, prie to paties LTBI paplitimo linkęs 34% atvejų nepakankamai identifikuoti, o 28,4% atvejais pertekliška identifikuoti LTBI. Šiame tyrime

buvo naudoti 2 skirtingų gamintojų IGRA testai su skirtingomis teigiamomis ribinėmis vertėmis, tai galėtų turėti įtakos teigiamų atvejų identifikavimui.

Šiame tyrime didžioji dalis tiriamųjų buvo skiepyti BCG vakcina vaikystėje. Ar pacientas buvo skiepytas, buvo vertinta pagal rando buvimą žasto srityje, kas yra subjektyvus įvertinimo metodas. Taip pat priešingai nei įprasta manyti, BCG vakcinacija kūdikystėje turi mažą įtaką TST rezultatams, kai testuojama po 10 ar daugiau metų po vakcinacijos (14).

Tyrimo metu buvo identifikuotos rizikos grupės, kurios turi didesnę riziką turėti LTBI. Vienalypės logistinės regresijos rezultatai parodė, kad teigiamas IGRA testas susijęs su žemesniu išsilavinimu, bedarbyste, pastovios gyvenamosios vietos neturėjimu, rūkymu, bausmės atlikimu laisvės atėmimo įstaigoje, ŠNV bei su tuo susijusiais veiksniais (užsikrėtimu ŽIV per švirksčiamuosius narkotikus, PGM vartojimu, hepatitu C). Daugianarėje logistinėje regresijoje švirksčiamųjų narkotikų vartojimas buvo nepriklausomas rizikos veiksnys LTBI diagnostikoje su IGRA. Panašius rizikos faktorius (pastovios gyvenamosios vietos neturėjimas, ŠNV, bausmės atlikimas laisvės atėmimo įstaigoje, kontaktas su atvira TB) išskiria ir kiti autoriai (15,16). Šiame tyrime kontaktas su atvira TB nebuvo susijęs su teigiamu IGRA testu. To priežastis gali būti ta, kad ne visi tiriamieji galėjo tiksliai įvardinti, ar turėjo kontaktą su atvira TB. Teigiamas TST rezultatas turėjo ryšį su ŠNV bei anksčiau minėtais susijusiais rizikos faktoriais, taip pat su aukštesniu nei 350 CD4+ T ląstelių skaičiumi/ mm³ ŽIV nustatymo metu, šie rizikos veiksniai buvo patvirtinti kaip nepriklausomi daugianarėje logistinėje regresijoje. ŠNV yra žinomas LTBI rizikos faktorius, diagnozuojant su TST (16,17), o TST anergija yra fenomenas, kai dėl žemo CD4+ T ląstelių skaičiaus neįvyksta IV tipo lėta imuninė reakcija (17–19). Net ir tie pacientai, kurie vartoja ART, turi ribotą CD4+ T ląstelių atsistatymą (20,21), tad žemesnis CD4+ T ląstelių kiekis ŽIV nustatymo metu leidžia numatyti, kad TST įvertinimas nebus tikslus tiek ART gaunantiems, tiek negaunantiems pacientams LTBI testavimo metu.

Tyrimo metu buvo nagrinėti CD4+ T ląstelių kiekio skirtumai tarp skirtingų tyrimo centrų bei LTBI paplitimas, tiriant IGRA testu, skirtinguose centruose. Nustatyta, kad didžiausias CD4+ T ląstelių skaičius vidurkis įtraukimo į tyrimą metu buvo Šiauliuose, o mažiausias – Klaipėdoje. Žemesnio vidutinio CD4+ T ląstelių skaičius įtraukimo į tyrimą metu Klaipėdoje priežastys galėtų būti vėlyva ŽIV diagnostika bei nepakankamas laikymasis pastovaus ART vartojimo režimu, o tai galėtų lemti didesnę riziką aktyvios TB išsivystymui ateityje – CD4+ T ląstelių skaičiui sumažėjus per 100 ląstelių/m³, aktyvios TB išsivystymo rizika padidėja per 1,43 karto (95% PI 1,16-1,88) (22–24). Efektyvus LTBI ištyrimas Klaipėdoje padėtų išvengti ŽIV ir aktyvios TB koinfekcijos atvejų. Kita vertus, didžiausias iš visų tyrimo centrų IGRA

teigiamų testų kiekis Šiauliuose, bet taip pat vidutiniškai aukščiausi CD4+ T ląstelių kiekiai leidžia manyti, kad Šiaulių apskrityje ŽIV kontrolė yra geresnė, tačiau galėtų būti didesnis TB paplitimas visuomenėje, nei kitose apskrityse (25) – 2022 metais sergamumas tuberkulioze Šiaulių apskrityje buvo 26,8 atvejų/100000 gyventojų, Vilniuje – 21,6 atvejų/100000 gyventojų, Klaipėdoje – 24,2 atvejų/100000, tačiau norint patvirtinti šias prielaidas, reikalingi išsamesni epidemiologiniai tyrimai. Vis dėlto, vienalypėje logistinėje regresijoje CD4+ T ląstelių kiekis ŽIV įtraukimo į tyrimą metu nebuvo LTBI rizikos veiksnys, atliekant diagnostiką su IGRA, tad IGRA yra tinkamas testas, nepriklausomai nuo paciento imuninės sistemos slopinimo lygio.

Remiantis tyrimo rezultatais ir literatūra, IGRA yra tikslesnis testas nei TST, norint diagnozuoti LTBI, nes pasižymi didesniu jautrumu ir jo rezultatas mažiau priklauso nuo CD4+ T ląstelių kiekio. Testuojant ŽIV užsikrėtusiųjų populiaciją dėl LTBI, reikia atsižvelgti ir į rizikos veiksnius – švirkščiamųjų narkotikų vartotojai yra didžiausioje LTBI rizikoje nepriklausomai, koku testu jie būtų tiriami, o žemesnio išsilavinimo, nedirbantys, pastovios gyvenamosios vietos neturintys, rūkantys bei bausmę laisvės atėmimo įstaigoje atlikę žmonės yra didesnėje rizikoje turėti nustatytą LTBI, diagnozuojant su IGRA testu, tai leistų identifikuoti daugiau LTBI atvejų. Rezultatų skirtumai tarp tyrimo centrų rodo, kad ištyrimo programos tikslai ir uždaviniai kiekvienoje Lietuvos apskrityje gali skirtis, atsižvelgiant į ten gyvenančių pacientų imuninės sistemos būklę ir tuberkuliozės epidemiologinę situaciją.

Visuotinio ištyrimo programos dėl LTBI ŽIV užsikrėtusiems pacientams įvykdymo ir priimtimumo vertinimas

Vertinant visuotinio ištyrimo programos įvykdumą, testavimas su IGRA, nors ir yra brangesnis tyrimas (reikalinga laboratorinė įranga, brangesni reagentai, reikalingas personalo apmokymas), ilgalaikėje perspektyvoje tai yra labiau kaštus taupantis tyrimas TST, lyginant išlaidas per gyvenimo metus, koreguotus pagal kokybę (angl. *QALY – quality adjusted life years*). IGRA turi mažesnę riziką būti klaidingai teigiamas, o gydant klaidingai teigiamus asmenis ir tiriant juos dėl aktyvios TB, susidaro papildomi kaštai dėl perteklinės diagnostikos ir įvairių komplikacijų gydymo, kurios atsiranda skiriant tuberkuliozės gydymo vaistus (26). Vis dėlto, tai galioja sveikatos apsaugos sistemose, kurios turi pakankamai finansinių resursų laboratorinės diagnostikos vykdymui. Kitas svarbus kriterijus, vertinant ištyrimo programos įvykdumą ir priimtimumą, yra pacientų požiūris į ištyrimo būdą. Iš 280 pacientų, kuriems buvo siūlomas IGRA ir TST tyrimas, visi pacientai (100%) sutiko atlikti IGRA testą, o 5%

pacientų (n=14) TST tyrimo atsisakė (n=3) arba neatvyko į pakartotinį vizitą tyrimo įvertinimui (n=11). Lyginant TST ŽIV užsikrėtusių grupėje ir kontrolės grupėje, ŽIV užsikrėtę pacientai labiau linkę neatvykti į pakartotinį vizitą tyrimo įvertinimui nei atsisakyti tyrimo. Pacientų neatvykimas įvertinimui yra problema, kuri mažina LTBI ištyrimo programos, taikant TST, efektyvumą (27). Vienas iš problemos sprendimo būdų, yra telemedicinos priemonių naudojimas, pavyzdžiui, specifinių mobiliųjų aplikacijų pritaikymas vertinant pūkšlės diametrą (28,29), tačiau neturint tokių aplikacijų vertinimas iš nuotraukos tampa netikslus ir subjektyvus. IGRA testas, lyginant dėl TST, dažniausiai pacientams yra priimtinesnis dėl patogumo – net ir kraujo mėginio paėmimo bijantys žmonės yra labiau linkę pasirinkti IGRA nei TST, nes diagnostikai užtenka vieno vizito (30).

Vienalypės logistinės regresijos rezultatai rodo, kad pažeidžiamos grupės, kurios dėl savo socioekonominės situacijos turi didesnę riziką turėti LTBI ir turi prastesnę prieinamumą prie sveikatos priežiūros paslaugų (pastovios gyvenamosios vietos neturintys asmenys, bedarbiai, ŠNV, anksčiau bausmę laisvės įkalinimo įstaigoje atlikę asmenys), yra labiau linkę nebaigti TST testavimo neatvykdami arba atsisakydami testo, panašios tendencijos stebimos ir kitų autorių (31). Tiek vienalypė, tiek daugianarė logistinė regresija išskyrė dar vieną nepriklausomą rizikos veiksni – amžių (40 metų ar jaunesni pacientai). Nors literatūroje (32, 33) randama įrodymų, kad jaunesni žmonės yra mažiau linkę užbaigti TST ištyrimą, šiuos rezultatus reiktų vertinti kritiškai, nes tyrime nebuvo nustatyta, kad amžiaus vidurkis statistiškai reikšmingai skirtųsi tarp TST testavimą pabaigusiu ir testo atsisakiusių/neatvykusių įvertinimui.

Remiantis tyrimo rezultatais ir literatūra, LTBI diagnostika yra įvykdoma tiek su IGRA, tiek su TST, tačiau IGRA yra pranašesnis tyrimas, nes ilgalaikėje perspektyvoje tai yra labiau kaštus taupantis tyrimas, IGRA yra labiau priimtinas pacientams dėl didesnio tyrimo tikslumo ir mažesnio vizitų skaičiaus į gydymo įstaigą, kas ypač aktualu labiausiai visuomenės pažeidžiamoms grupėms.

Išvados

Gama interferono išskyrimo testas yra pranašesnis už tuberkulino odos testą, diagnozuojant latentinę tuberkuliozės infekciją žmogaus imunodeficito virusu užsikrėtusiems asmenims, nes pasižymi didesniu jautrumu, o ŽIV sukeltas imuniteto deficitas turi mažesnės įtakos rezultatui. Visuotinis ištyrimas ŽIV užsikrėtusiems asmenims gama interferono išskyrimo testu yra įvykdomas, ne vyresniems nei 40 metų pacientams bei socialiai

pažeidžiamiesiems asmenims (švirkščiamųjų narkotikų vartotojams, bedarbiams, laisvės atėmimo įstaigose bausmės atlikusiems asmenims) šis testas yra labiau priimtinas nei tuberkulino odos mėginys.

Literatūros sąrašas

1. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.
3. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect.* 1997;119(2):183-201.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974;99(2):131-138.
5. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A Prospective Study of the Risk of Tuberculosis among Intravenous Drug Users with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med.* 1989;320(9):545-50.
6. Bares SH, Swindells S. Latent Tuberculosis and HIV Infection. *Current Infectious Disease Reports.* 2020;22(7).
7. 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.
8. Europe WHO for, Prevention EC for D, Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021: 2019 data. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2021.
9. Europe WHO for, Prevention EC for D, Control. HIV/AIDS surveillance in Europe 2020: 2019 data. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2020.
10. Bigio J, Viscardi A, Gore G, Matteelli A, Sulis G. A scoping review on the risk of tuberculosis in specific population groups: can we expand the World Health Organization recommendations? *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220127.

11. Doan TN, Eisen DP, Rose MT, Slack A, Stearnes G, McBryde ES. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: A latent-class analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e 0188631.
12. Auguste P, Madan J, Tsertsvadze A, et al. Identifying latent tuberculosis in high-risk populations: systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(11):1178-1190.
13. Pettit AC, Stout JE, Belknap R, et al. Optimal Testing Choice and Diagnostic Strategies for Latent Tuberculosis Infection Among US-Born People Living with Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2278-e2284.
14. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192-1204.
15. Meijerink H, Wisaksana R, Lestari M, et al. Active and latent tuberculosis among HIV-positive injecting drug users in Indonesia. *Journal of the International AIDS Society*. 2015;18(1):19317.
16. Jones S, de Gijssel D, Wallach FR, Gurtman AC, Shi Q, Sacks H. Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(11):1190-1195.17.
17. Santin M, Casas S, Saumoy M, et al. Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon- γ release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69(1):59-65.
18. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, et al. Comparison of an Interferon- γ Release Assay with Tuberculin Skin Testing in HIV-infected Individuals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):737-42.
19. Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel T, Muwinge H, Matee MI, Borgdorff MW. Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values. *Clin Infect Dis*. 2006;43(5):634-639.
20. Le Moing V, Thiébaud R, Chêne G, et al. Long-term evolution of CD4 count in patients with a plasma HIV RNA persistently <500 copies/mL during treatment with antiretroviral drugs. *HIV Med*. 2007;8(3):156-163.
21. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;48(6):787-794

22. 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.
23. Geremew D, Melku M, Endalamaw A, et al. Tuberculosis and its association with CD4+ T cell count among adult HIV positive patients in Ethiopian settings: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1).
24. Wolday D, Kebede Y, Legesse D, et al. Role of CD4/CD8 ratio on the incidence of tuberculosis in HIV-infected patients on antiretroviral therapy followed up for more than a decade. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233049.
25. Nacionalinis Visuomenės Sveikatos Centras Prie Sveikatos Apsaugos Ministerijos. 2022 metų duomenys.
26. Steffen RE, Pinto M, Kritski A, Trajman A. Cost-effectiveness of newer technologies for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in Brazilian people living with HIV. *Sci Rep*. 2020;10(1):21823.
27. Salles I, Travassos P, Spener-Gomes R, 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.
28. Moayedi-Nia S, Barss L, Oxlade O, 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.
29. 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.
30. Hirsch-Moverman Y, Wall K, Weinfurter P, et al. Acceptability of interferon-gamma release assays among healthcare workers who receive routine employee tuberculosis testing. *Int J Occup Environ Health*. 2013;19(4):319-324.
31. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-952.
32. Araújo NCN, Cruz CMS, Arriaga MB, et al. Determinants of losses in the latent tuberculosis cascade of care in Brazil: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2020;93:277-283.
33. Bonvicini F, Cilloni S, Fornaciari R, et al. Compliance with Tuberculosis Screening in Irregular Immigrants. *IJERPH*. 2018;16(1):28.