

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**TUBERKULIOZĖ – DAŽNIAUSIA ŽMOGAUS IMUNODEFICITO VIRUSO
OPORTUNISTINĖ INFEKCIJA LIETUVOJE: 12 METŲ RETROSPEKTYVINĖ
ANALIZĖ**

**TUBERCULOSIS - MOST COMMON HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS
OPPORTUNISTIC INFECTION IN LITHUANIA: A 12 YEAR RETROSPECTIVE
ANALYSIS**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: MEGAN LAURENČIKAITĖ, 9 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas

Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinikos, VUL SK Infekcinių ligų centro 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)

2022

Studento elektroninio pašto adresas: Megan.laurencikaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Tuberkuliozė (TB) ir žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV), tai vienos didžiausių 21-ojo amžiaus epidemijų. TB tebėra ypatingos svarbos visuomenės sveikatos problema Lietuvoje ir šalis patenka tarp 18 TB prioritetinių šalių Europos regione. TB yra dažniausia AIDS indikacinė liga Lietuvoje. Nuo 2015 m. TB dažnis tarp AIDS indikacinių ligų Lietuvoje yra didžiausias Europos Sąjungoje – >50 proc. Šio darbo tikslas buvo įvertinti aktyvios TB ŽIV užsikrėtusių pacientų populiacijos sociodemografinius ir klinikinius veiksnius, išeičių skirtumus bei nustatyti su TB išėjimais susijusius veiksnius Lietuvoje. Atlikta pacientų sergančių aktyvia TB ir ŽIV retrospektyvinė analizė remiantis 2008-2019 m. Tuberkuliozės valstybės informacinės sistemos duomenų baze. Tuberkuliozės atvejų ir gydymo išeičių registravimo kategorijos apibrėžtos pagal PSO nustatytus apibrėžimus bei pranešimo apie TB sistemą. Duomenys apdoroti Epidata (v.3.1) ir Stata SE (v.15.1) programomis. Ryšys tarp veiksnių, susijusių su daugeliui vaistų atsparia TB (DVA-TB) ir nesėkmingo gydymo rezultatais, tirtas daugianarės logistinės regresijos analizės metodu. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, jei $p < 0,05$. Tyrimo rezultatai parodė, kad švirkščiamųjų narkotikų vartojimas (ŠNV) ir priklausomybė nuo alkoholio, veiksniai susiję su TB išsivystymu, buvo dažni tirtoje ŽIV-TB koinfekuotų asmenų populiacijoje. ŠNV ir priklausomybė nuo alkoholio buvo susiję su DVA-TB išsivystymu. Ekstrapulmoninė TB, DVA-TB, YVA-TB, buvęs nesėkmingas/ nutrauktas gydymas anamnezėje susiję su nesėkminga TB gydymo išėjimi. Išleistos literatūros duomenimis TB ŽIV koinfekcija lemia blogesnius gydymo rezultatus nei atskiros infekcijos. Toliau, DVA-TB atvejų, tarp ŽIV užsikrėtusių, skaičius daugėja ir yra aktuali problema Lietuvoj ir kitose aukšto TB sergamumo šalyse. DVA-TB išsivystymo rizikos veiksniai yra įvairūs ir iš dalies priklauso nuo atskirų šalių gyventojų socioekonominės padėties.

SUMMARY

Tuberculosis (TB) and human immunodeficiency virus (HIV) are two main epidemics of the 21st century. TB remains a major public health problem in Lithuania and the country is among the 18 high-priority countries listed by World Health Organization (WHO). TB is the most common AIDS-indicative disease in Lithuania. Since 2015 the incidence of TB among AIDS-indicative diseases in Lithuania is the highest in the European Union - >50 percent. The aim of this retrospective study was to assess the socio-demographic, clinical characteristics, and their relationship with TB outcomes in TB HIV coinfecting population in Lithuania. Cases of active TB among HIV infected patients reported to the State Information

System of Tuberculosis in the period of 2009-2019 were included in this study. TB cases and treatment outcomes were defined according to the WHO Definitions and the reporting framework of tuberculosis. Analysis of the collected data was done with Epidata (v.3.1) and Stata SE (v.15.1) programs. Multivariable logistic regression was used to study the factors associated with multidrug-resistant-TB (MDR-TB) and unsuccessful treatment outcomes. Results were considered statistically significant when the p-value was $<0,05$. In this TB-HIV-infected adult group, intravenous drug use (IDU) and alcohol abuse, known to be risk factors for TB, were very frequent. Alcohol abuse and IDU were associated with MDR-TB. Predictors of unsuccessful treatment outcome were drug-resistant TB, extra-pulmonary TB, and previous treatment failure and loss to follow-up. According to published literature, TB HIV coinfection results in worse treatment outcomes than separate infections. Furthermore, the number of MDR-TB cases are increasing and is a current problem in Lithuania and in other countries with high incidence of TB. There is a wide variety of risk factors of MDR-TB, which partly depend on each country's populations socio-economic status.

ĮVADAS

Tuberkuliozė (TB) ir žmogaus imunodeficitu virusas (ŽIV) yra vienos didžiausių 21-ojo amžiaus epidemijų ir pasaulio visuomenės sveikatos problemų(1).

Tuberkuliozė

Tuberkuliozė išlieka viena iš pagrindinių visuomenės sveikatos problemų, kurios didžiausia našta tenka besivystančioms šalims. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, TB yra devinta pagal dažnumą mirties priežastis visame pasaulyje ir pirma mirties priežastis tarp infekcinių ligų sukėlėjų (2). Tuberkuliozė apibrėžiama kaip lėtinė bakterinė infekcija kurią gali sukelti trys *Mycobacterium* bakterijos: *M. tuberculosis*, *M. bovis* ir *M. africanum*. *M. tuberculosis* dažniausiai sukelia tuberkuliozė žmonėms ir dažniausiai plinta oro lašeline būdu nuo atvira TB forma sergančių žmonių. *M. bovis* ir *M. africanum* TB žmonėms sukelia rečiau. Liga galima užsikrėsti ir kitais būdais: alimentariniu būdu, kontaktiniu būdu per pažeistą odą bei pavartojus užsikrėtusių gyvulių nepasterizuotą pieną ar jo produktus. Tai pat TB gali būti perduota vaisiui iš motinos (3). Infekcija dažniausiai pažeidžia plaučius ir sukelia plaučių tuberkuliozė, bet gali pasireikšti ir ekstrapulmonine forma (4).

Ekstrapulmoninė TB sudaro apie 15 proc. visų TB atvejų, kai dažniausiai būna pažeista limfinė sistema, lydima pleuros infekcijos. Rečiau pažeidžiama nervų sistema, akys, inkstai,

virškinamasis traktas, raumenys ir kaulai (5). Su laiku taip pat atsirado vaistams atsparių *M. tuberculosis* padermių: daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė (DVA-TB) ir ypač vaistams atspari tuberkuliozė (YVA-TB). Pagal PSO 2021 m. ataskaitą, Lietuvoje iš visų atvejų, turinčių jautrumo vaistams rezultata, 32 proc. buvo DVA-TB. 75 proc. visų YVA-TB atvejų ES registruoti Lietuvoje ir Rumunijoje (6).

PSO duomenimis, apie 25 proc. viso pasaulio gyventojų yra užsikrėtę *M. tuberculosis*, tačiau tik maža dalis (5-10%) per savo gyvenimą susergera TB. Pagal PSO 2021 m. ataskaitą, didžiausias TB paplitimas registruotas PSO Pietryčių Azijos regione (44 proc. atvejų pasaulyje) ir PSO Afrikos regione (25 proc. atvejų pasaulyje), ypač ši liga dažna Užsachario Afrikos regione (7). PSO Europos regione nustatyta mažiausia dalis TB atvejų (2,9 proc.), tačiau ataskaitos duomenys rodo, kad TB išlieka visos ES visuomenės sveikatos problema. Dauguma ES šalių yra žemo sergamumo (bendras atvejų dažnis mažesnis nei 10 100 000 gyventojų), kur daugiausiai atvejų nustatoma tarp pažeidžiamų gyventojų grupių (migrantai, kaliniai, ŽIV užsikrėtę asmenys). Lietuvoje TB infekcija išlieka didelė visuomenės ir gydymo įstaigų našta ir Lietuva yra viena iš 18 PSO aukšto prioriteto šalių. Ataskaitos duomenys rodo, kad Europos regione TB paplitimo dažnis buvo 23,2 atvejai 100 000 gyventojų, Lietuvoje paplitimo rodiklis siekė 37,9 atvejų 100 000 gyventojų, t.y. daugiau nei 1,5 kartų didesnis nei Europos regiono vidurkis (6). Pagal Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro (ULAC) duomenis, Lietuvoje 2020 m. nustatyti 139 nauji ŽIV atvejai, o iš viso iki 2021 metų registruoti 3462 atvejai (8).

Standartinis TB gydymo režimas susidaro iš 6 mėnesių trunkančio gydymo iš kurių 2 mėnesius gydoma Isoniazidu (H), Rifampicinu (R), Etambutoliu (E) ir Pirazinamidu (Z), toliau 4 mėnesius izoniazidu ir Rifampicinu (2HRZE/4HR). Pagal PSO duomenis, šio gydymo sėkmės rodiklis aukštas (virš 85 proc.). Tačiau daugeliui vaistų atsparios TB (DVA-TB) ir ypač vaistams atsparios TB (YVA-TB) gydymas užtrunka ilgiau, reikalauja daugiau vaistų ir turi mažesnius sėkmės rodiklius (6).

Žmogaus imunodeficit virusas

Žmogaus imunodeficit virusas (ŽIV) apibrėžiamas kaip lėtinė liga, kurios metu virusas pažeidžia imuninę sistemą, specifiskai CD4 T-limfocitus. ŽIV priskiriamas prie retrovirusų grupės vadinamos lentivirusais. ŽIV plinta per gleivines, kraują ar užsikrėtusio žmogaus skysčiams patekus į pažeistą odos vietą. Tai lėtai besivystanti liga ir simptomai dažniausiai pasireiškia praėjus keleriems metams nuo užsikrėtimo. Negydant, ŽIV sukelia įgytą imuniteto

deficito sindromą (AIDS), kuris pasireiškia oportunistinėmis infekcijomis ir kitomis, dėl imunodeficito, gyvybei pavojingomis ligomis (9). Nepaisant to, kad ŽIV užsikrėtimo galima išvengti, PSO Europos regione, daugiausia Rytų Europoje, tebesitęsia didelis ŽIV plitimas. Europos sąjungos (ES) šalyse 2020m. iš viso registruoti 14 971 naujai diagnozuoti atvejai. Lietuvoje 2020m. registruoti 108 (3,9 iš 100 000 gyventojų) naujai diagnozuoti ŽIV atvejai (10).

TB ŽIV koinfekcija

TB ir ŽIV – dvi infekcinės ligos, turinčios dvilypį ryšį, kuris kelia dvigubą našą visuomenės sveikatai, ypač besivystančiose šalyse (1). PSO duomenimis, TB ir ŽIV koinfekuotiems asmenims nesėkmingo gydymo rizika yra 7 kartus didesnė, mirties rizika – 3 kartus didesnė, nei pacientams užsikrėtusiems tik TB (11). TB yra viena pagrindinių oportunistinių infekcijų sergant ŽIV ir ŽIV teigiami pacientai turi 20-21 kartų didesnę riziką susirgti TB nei ŽIV neigiami (1, 6, 12). Negydant TB ŽIV užsikrėtusiems, greitėja ŽIV progresavimas į AIDS (13). 2019 m. ES dažniausiai diagnozuotos AIDS apibrėžiančios ligos buvo pneumocistinė pneumonija (21proc. visų AIDS atvejų), plautinė ir/arba ekstrapulmoninė TB (12 proc.), ŽIV sukeltas išsekimo sindromas (12 proc.) ir stemplės kandidozė (11 proc.). 21 šalis pranešė apie bent vieną TB (plaučių ir/ar ekstrapulmoninės) atvejį kaip AIDS apibrėžiančią ligą tarp 2019 m. naujai diagnozuotų AIDS atvejų. 14 proc. šiose šalyse diagnozuotų AIDS pacientų, sirgo TB kaip AIDS apibrėžiančia liga. Jau nuo 2015 metų TB paplitimas tarp AIDS sergančiųjų Lietuvoje yra didžiausias Europos Sąjungos šalių tarpe ir viršija 50 proc (11). Dėl tokio didelio TB ŽIV koinfekcijos paplitimo pasaulyje ir Lietuvoje ši tema yra aktuali ir reikalaujanti sprendimų.

Darbo tikslas

Įvertinti aktyvios TB ŽIV užsikrėtusių pacientų populiacijoje Lietuvoje sociodemografinius, klinikinius veiksnius, išeičių skirtumus ir nustatyti su TB išėjimais susijusius veiksnius.

METODIKA

Atlikta 2008-2019 m. Tuberkuliozės valstybės informacinės sistemos duomenų bazėje registruotų, aktyvios TB tarp ŽIV užsikrėtusių pacientų atvejų retrospektyvinė analizė. Į analizę įtraukti visi TB ŽIV koinfekuoti asmenys, kuriems TB, patvirtinta bakteriologiškai ar kliniškai ir rastas teigiamas ŽIV testas, atliktas TB diagnozės metu, ar turintis dokumentuotą

įrodymą apie įtraukimą į ŽIV pacientų priežiūrą, pvz. įtraukimas į antiretrovirusinės terapijos (ART) registrą, pradėjus ART (14).

Tuberkuliozės apibrėžimai pagal formas ir vaistų atsparumą:

Plaučių tuberkuliozė – bet kuris bakteriologiškai patvirtintas arba kliniškai diagnozuotas TB atvejis apimantis plaučių parenchimą arba tracheobronchinį medį. **Miliarinė tuberkuliozė** – klasifikuojama kaip plaučių tuberkuliozė, nes pažeidimai yra lokalizuoti ir plaučiuose.

Ekstrapulmoninė tuberkuliozė – bet kuris bakteriologiškai patvirtintas arba kliniškai diagnozuotas TB atvejis, apimantis kitus organus nei plaučius pvz. pleura, limfmazgius, pilvo organus, odą, urogenitalinį traktą, kaulus ar sąnarius (14).

Daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė (DVA-TB, angl. MDR-TB – Multidrug-resistant tuberculosis) – TB sukėlėjas atsparus bent izoniazidui ir rifampicinui.

Ypač vaistams atspari tuberkuliozė (YVA-TB, angl. XDR-TB – extensively drug-resistant tuberculosis) – TB sukėlėjas atsparus izoniazidui ir rifampicinui (kaip ir DVA-TB), bent vienam fluorochinolonų grupės vaistui, ir vienam ar daugiau iš toliau išvardintų injekcinių aminoglikozidų: amikacinui, kapreomicinui arba kanamicinui (15).

Tuberkuliozės atvejų ir gydymo išeičių registravimo kategorijos apibrėžtos pagal PSO nustatytus apibrėžimus bei pranešimo apie TB sistemą:

Gydymo išeičių kategorijos ir kriterijai:

Pasveiko – pacientas, kuriam gydymo pradžioje rasta *M. tuberculosis*, o paskutinį gydymo mėnesį ir bent vieną kartą anksčiau *M. tuberculosis* neaptinkama.

Baigtas gydymas - Pacientas kuris baigė visą skirtą TB gydymą, tačiau neatitinka pasveikusio ar nesėkmingo gydymo kriterijų.

Sėkmingas gydymas – tai pasveikusių ir baigusių gydymą pacientų suma.

Mirtis – Mirtis ištikusi dėl bet kokios priežasties gydymo metu.

Nesėkmingas gydymas – Pacientas kurio skreplių tepinėlis iš pradžių buvo teigiamas ir kuris išliko teigiamas po 5 ar daugiau/≥5 mėnesių gydymo.

Nutrauktas gydymas – Pacientas su patvirtinta TB kuriam nebuvo pradėtas gydymas arba buvo dėl bet kokios priežasties nutrauktas gydymas ≥2 mėnesius iš eilės (16).

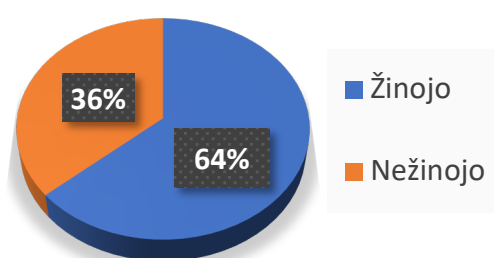
Duomenys apdoroti Epidata (v.3.1) ir Stata SE (v.15.1) programomis. Ryšys tarp veiksmų, susijusių su daugeliui vaistų atsparia TB (DVA-TB) ir nesėkmingo gydymo rezultatais, tirtas

daugianarės logistinės regresijos analizės metodu. Rezultatai buvo laikyti statistiškai reikšmingais jei $p < 0,05$.

REZULTATAI

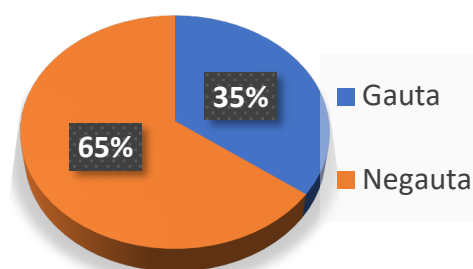
Į tyrimą įtraukti 327 aktyvios TB tarp ŽIV užsikrėtusių pacientų atvejai. 81,3 proc. visų pacientų buvo vyrai, tiriamųjų amžiaus mediana – 39m. (35-45m.). 63,3 proc. tiriamųjų žinojo apie užsikrėtimą ŽIV prieš nustatant TB diagnozę (1.Diagrama); laikotarpio iki TB diagnozės nustatymo mediana – 7 m. (IQR 3-12m.). 35,2 proc. visų pacientų buvo pradėję ART (2.Diagrama), ART trukmės iki TB diagnozės nustatymo mediana – 331,5 dienos (IQR 67-1 139).

Ar pacientas žinojo apie ŽIV diagnozę prieš TB nustatymą



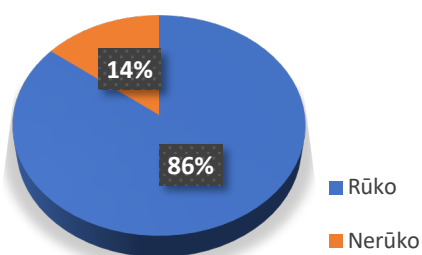
1. Diagrama – N = 253

Ar pacientas gavo ART prieš TB nustatymą



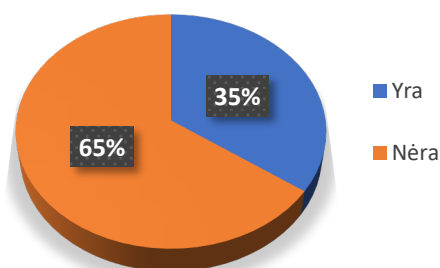
2. Diagrama – N = 128

Rūkymas

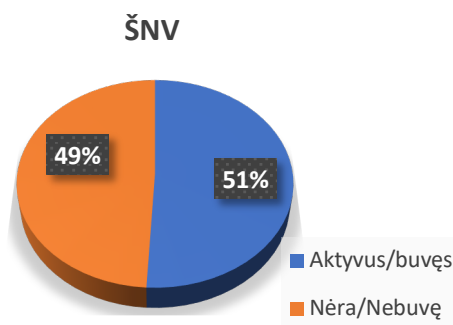


3. Diagrama – N = 320

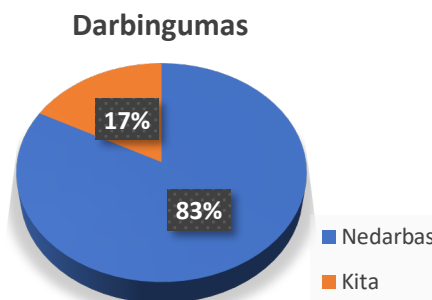
Priklausomybė nuo alkoholio



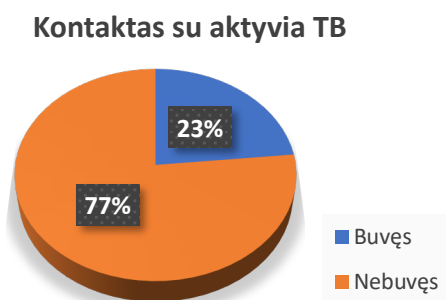
4. Diagrama – N = 327



5. Diagrama – N = 327

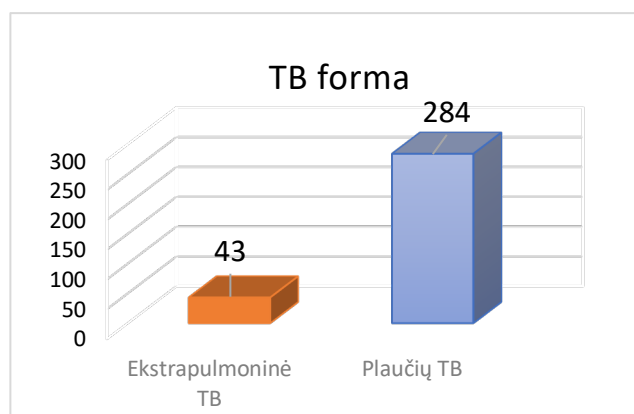


6. Diagrama – N = 319

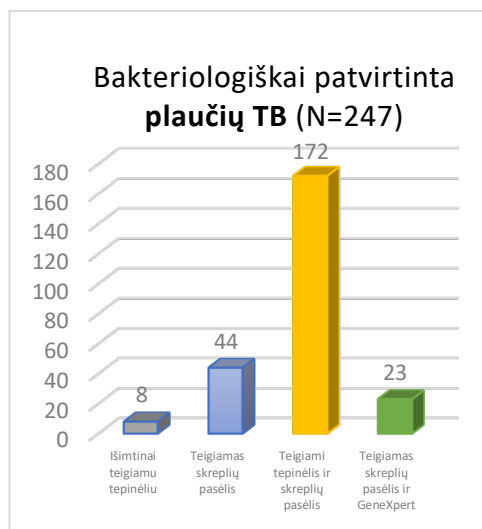


7. Diagrama – N = 282

86 proc. pacientų buvo rūkantys (3.Diagrama), 34,8 proc. piktnaudžiaujantys alkoholiu (4.Diagrama), 50,9 proc. vartojantys švirkščiamuosius narkotikus (ŠNV) (5.Diagrama), 83 proc. bedarbiai (6.Diagrama) ir 23 proc. turėjo kontaktą su aktyvia TB (7.Diagrama).



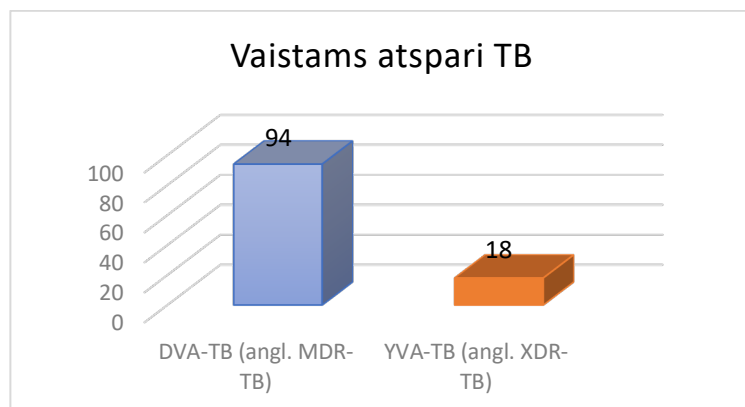
8. Diagrama



9. Diagrama

Plaučių tuberkuliozė diagnozuota 284 (86,9 proc.) pacientams, iš jų – 82,4 proc. atvejų diagnozė patvirtinta bakteriologiškai. Likusiems 43 (13,1 proc.) asmenims buvo patvirtinta ekstrapulmoninė tuberkuliozė. (8.Diagrama) Iš bakteriologiškai patvirtintų plaučių tuberkuliozės atvejų, 8 atvejai buvo patvirtinti išimtinai teigiamu tepinėliu, 44 atvejai –

teigiamu skreplių pasėliu, 172 atvejai – teigiamu tepinėliu ir skreplių pasėliu, 23 atvejai – teigiamu skreplių pasėliu ir GeneXpert. (9.Diagrama)



10. Diagrama

112 pacientams (iš 232 atvejų) buvo nustatyta vaistams atspari tuberkuliozė. 94 iš jų buvo daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė (DVA-TB) kuri pasitaikė daugiau nei 5 kartus dažniau nei ypač vaistams atspari tuberkuliozė (YVA-TB). (10.Diagrama) Iš visų TB atvejų DVA-TB dažnis siekė 29,1 proc.

1 Lentelė. Pacientų klinikinio ištyrimo duomenys

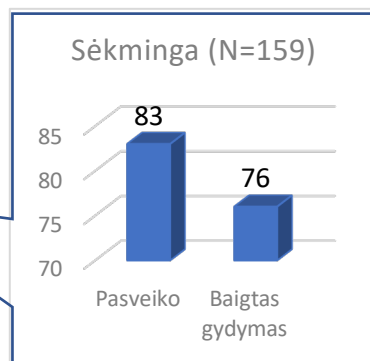
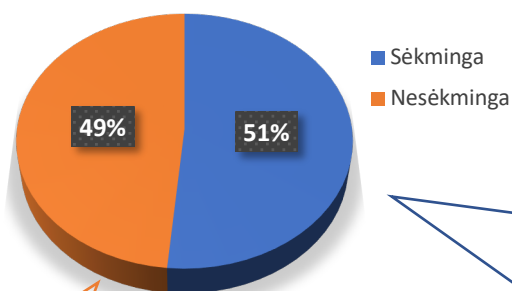
Požymiai	Pacientai, n (proc.)
Klinikiniai simptomai	
Kosulys	179 (77,2)
Karščiavimas	166 (71,6)
Svorio kritimas	159 (68,5)
Naktinis prakaitavimas	123 (53,0)
CD4 skaičius TB diagnozės metu, mm³ (n=128)	
<50	25 (19,5)
50-99	22 (17,2)
100-350	56 (43,8)
>350	25 (19,5)
CD4 skaičius ŽIV diagnozės metu, mm³ (n=97)	
<50	18 (18,6)
50-99	16 (16,4)
100-350	35 (36,1)
>350	28 (28,9)

ŽIV-RNR skaičius TB diagnozės metu, kopijos/ml (n=100)	
<200	15 (15,0)
200-999	6 (6,0)
1 000-9 999	14 (14,0)
10 000- 99 999	16 (16,0)
≥100 000	49 (49,0)
Hgb, g/l (n=146)	
<100	113 (77,4)
>100	33 (22,6)
Plt skaičius, x10e9/l (n=143)	
<150	36 (25,2)
>150	107 (74,8)
CRB, g/l (n=102)	
<50	50 (49,0)
>50	52 (51,0)

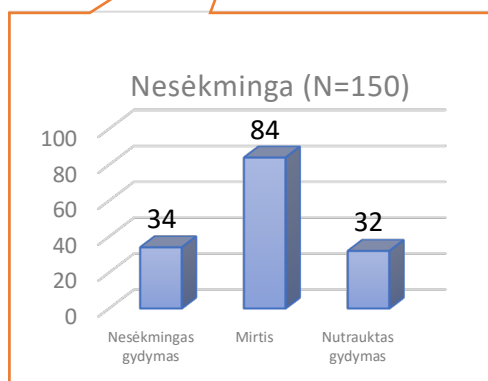
Klinikiniai simptomai kosulys (77,2 proc.), karščiavimas (71,6 proc.) ir svorio kritimas (68,5 proc.) pasireiškė panašiu dažnumu tarp pacientų, rečiau pasireiškė naktinis prakaitavimas (53,0 proc.) 81 atvejų (63,3proc.) CD4 skaičius TB nustatymo metu viršijo 100/mm³ ir 47 atvejų (36,7proc.) nesiekė 100/mm³. 63 atvejų (65,0proc.) CD4 skaičius ŽIV nustatymo metu viršijo 100/mm³. 49 atvejų (49,0proc.) ŽIV-RNR skaičius TB nustatymo metu viršijo 100 000 kopijų/ml. Žemas hemoglobinas pasireiškė 77,4 proc. pacientų (n=146). Trombocitopenija pasireiškė rečiau, tik 36 atvejų (25,2proc.). CRB buvo >50; 52 pacientų atvejų (51,0proc) ir <50; 50 pacientų atvejų (49,0proc.). (1.Lentelė)

TB diagnozės nustatymo metu CD4 ląstelių skaičiaus mediana – 150/mm³ (IQR= 59,5-296,5), plazmos ŽIV-RNR mediana – 83 050 (IQR=2 160- 390 000) kopijų/ml.

TB gydymo išeitys (n=309)



11. Diagrama - gydymo išaiščių pasiskirstymas.



12. Diagrama - Gydymo išaiščių pasiskirstymas tarp sėkmingų gydymo išaiščių.

13. Diagrama – Gydymo išaiščių pasiskirstymas tarp nesėkmingų gydymo išaiščių.

Tarp sėkmingų ir nesėkmingų gydymo išaiščių pasiskirstymas buvo panašus; 49proc. ir 51proc. atitinkamai. (11.Diagrama) Iš 159 sėkmingų atvejų 83 pacientai (52,2proc.) pasveiko ir 76 pacientams (47,7proc.) buvo baigtas gydymas.(12.Diagrama) Iš 150 nesėkmingų atvejų 84 pacientai (56proc.) mirė, 34 atvejų (22,7proc.) buvo nesėkmingas gydymas ir 32 atvejų (21,3proc.) buvo nutrauktas gydymas. (13.Diagrama)

Beveik trečdalis visų įtrauktų TB atvejų (327 atvejai) buvo DVA-TB (94 atvejai).

2 Lentelė – Klinikinių veiksnių ryšys su DVA-TB išsivystymu.

Kintamieji	TB tipas		Neapdorotas šansų santykis (COR) (95% CI)	Koreguotas šansų santykis (95% CI)	P reikšmė
	DVA-TB	Ne DVA-TB			
Lytis – Vyriška%	75/94 (79,8)	187/229 (81,7)	0,94(0,51-0,73)	0,78 (0,38-1,49)	0,42
Amžius – vidurkis, metai	40,8	39,3	1,49 (0,71-3,13)	0,98 (0,95-1,01)	0,14
Rūkymas (%)	83/93 (89,2)	190/224 (84,8)	1,49 (0,70-3,15)	1,29(0,55-3,03)	0,55

Piktnaudžiavimas alkoholiu (%)	39/94 (41,5)	72/225 (32,0)	1,51 (0,91-2,48)	1,86 (1,09-3,16)	0,02
ŠNV (%)	57/94 (60,6)	104/225 (46,4)	1,79 (1,09-2,94)	1,86 (1,10-3,14)	0,02

Didesnė daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės (DVA-TB) išsivystymo rizika buvo statistiškai reikšmingai susijusi su piktnaudžiavimu alkoholiu (ORa, 1,9; 95%CI 1,1-3,2; p=0,02) bei ŠNV (ORa, 1,9; 95%CI 1,1-3,1; p=0,02). Kiti veiksniai lytis (ORa, 0,8; 95%CI 0,4-1,5; p=0,4), amžius (ORa, 0,98; 95%CI 0,95-1,01; p=0,14) ir rūkymas (ORa, 1,3; 95%CI 0,6-3,0; p=0,55) nebuvo statistiškai reikšmingai susiję su DVA-TB išsivystymu. (2.Lentelė)

3 Lentelė – Santykis tarp TB formos, TB pacientų registravimo grupės ir gydymo išeities.

<u>Kintamieji</u>	TB gydymo išeitys		Neapdorotas šansų santykis (COR) (95% CI)	Koreguotas šansų santykis (95% CI)	P reikšmė
	Sėkminga	Nesėkminga			
DVA-TB (%)	28/159 (17,6)	64/149 (42,9)	3,52 (2,05-6,07)	4,69 (1,02-21,51)	0,047
YVA-TB (%)	4/159 (2,5)	10/149 (6,7)	2,79 (0,85-9,16)	16,03 (1,37-188,14)	0,027
Ekstrapulmoninė TB	19/159 (11,9)	22/149 (14,8)	1,27 (0,65-2,45)	6,31 (1,13-35,23)	0,036
TB pacientų registravimo grupė					
Nauji pacientai	114/124 (91,9)	95/127 (74,8)	0,26 (0,11-0,57)	0,71 (0,16-3,19)	0,65
Buvęs nesėkmingas gydymas/nutrauktas gydymas	7/92 (7,6)	79/94 (84,0)	63,95 (14,56-92,97)	164,08 (33,39-806,37)	<0,0001

Su nesėkminga TB gydymo išeitimi buvo statistiškai reikšmingai susiję DVA-TB (ORa, 4,7; 95%CI 1,0-21,5; p=0,047), YVA-TB (ORa, 16,0; 95%CI 1,4-188,1; p=0,027), ekstrapulmoninė TB (ORa, 6,3; 95%CI 1,1-35,2; p=0,036) ir buvęs nesėkmingas gydymas/nutrauktas gydymas (ORa, 164,1; 95%CI 33,4-806,4; p<0,0001).

APTARIMAS IR LITERATŪROS APŽVALGA

ŽIV ir TB jau ilgą laiką išlieka kaip dvi svarbios pasaulio epidemijos, sukeliančios visuomenės sveikatai didelę naštą (17).

Šioje dalyje ankstesnė literatūra apie TB ŽIV koinfekuotų pacientų gydymo sėkmę lemiančius veiksnius bei vaistams atsparios TB rizikos veiksnius bus lyginama su šio darbo rezultatais.

Su koinfekcija ir jos gydymo rezultatų susijusių rizikos veiksnių atpažinimas ir supratimas yra būtinas norint sukurti įrodymais pagrįstas kontrolės ir gydymo programas skirtas sumažinti ligų sergamumą bei mirtingumą (13). PSO TB likvidavimo strategija, atnaujinta 2014 m., rekomenduoja, kad tuberkuliozės (vaistams jautrios ir vaistams atsparios) gydymo sėkmės rodiklis turėtų siekti mažiausiai 90 proc. (18,19). Be gydymo, TB mirtingumo rodiklis yra aukštas. Ankstyvas nustatymas ir tinkamas TB valdymas turi didelę reikšmę sumažinant TB naštą visuomenėje ir ypač tarp žmonių gyvenančių su ŽIV infekcija. PSO duomenimis, ŽIV epidemija yra susijusi su aukštu nesėkmingo gydymo rezultatų rodikliu. Globaliai, TB gydymo sėkmės rodiklis buvo prastesnis tarp ŽIV teigiamų (73proc.) lyginant su ŽIV neigiamais pacientais (88proc.) (20). Daugelis pacientų miršta prieš diagnozuojant TB arba ankstyvame gydymo etape. Yra dvi pagrindinės TB ŽIV koinfekuotų pacientų didesnio mirtingumo priežastys. Visų pirma, TB progresuoja žymiai greičiau dėl ŽIV imunosupresinių savybių ir dažnai tampa sunkia ir išplitusia liga. Antra, tarp šių pacientų diagnozuoti ligą yra sunkiau dėl mažesnio bacilų krūvio skrepliuose, be to šioje pacientų kategorijoje ekstrapulmoninė TB taip pat dažnesnė (21). Dar vienas veiksnys didinantis mirties riziką tarp koinfekuotų pacientų yra vaistams atspari TB (22).

TB ir vaistams atsparios TB rizikos veiksniai:

Literatūros duomenimis, TB infekcijos ir ŽIV TB koinfekcijos užsikrėtimo rizikos veiksnių atpažinimas yra labai svarbus ligų kontrolei ir jų plitimo mažinimui. Pasaulyje tiriama ir diskutuojama daug įvairių TB užsikrėtimo rizikos veiksnių.

2007 m. Londone atliktas kohortinis tyrimas, į kurį įtraukti 1995 TB sergantys pacientai. Tyrimas parodė, kad TB yra ypač didelė visuomenės sveikatos problema tarp tam tikrų žmonių grupių – benamių, kalinių ir narkotikų vartotojų. Tarp šių pacientų TB paplitimas yra didesnis, jie labiau užkrečiami, prasčiau laikosi gydymo režimo ir dažniau būna nutrauktas gydymas. Teigiama, kad esant bent vienam iš šių rizikos veiksnių (benamystei, įkalinimui ar

narkotikų vartojimui), turėtų būti iškeltas klausimas, ar pacientas neserga TB. Benamiai, narkotikų vartotojai ir įkalinti dažnai būna perpildytose, blogai vėdinamose erdvėse; tai didina TB užsikrėtimo riziką. Šiose rizikos grupėse taip pat buvo dažniau matomas vaistams atsparios TB išsivystymas. (23)

Škotijoje atliktame tyrime buvo įvertinti ŽIV TB koinfekcijos rizikos faktoriai 2001-2010 m. Tyrimo rezultatai parodė, kad ŽIV TB koinfekcijos paplitimas Škotijoje buvo mažas šiuo laikotarpiu. Mažiau nei 3 proc. visų TB atvejų buvo ŽIV teigiami. Škotijoje pagal įstatymus neprivaloma pranešti apie kiekvieną ŽIV atvejį ir manoma, kad dėl išlikusios stigmos ne visi pacientai sutinka tikrintis dėl ŽIV ir nėra identifikuoti tyrime kaip koinfektuoti; apie TB atvejus privaloma pranešti. Rezultatai parodė, kad dauguma koinfektuotų pacientų jauni imigrantai, neseniai atvykę iš šalių su dideliu ŽIV TB koinfekcijos sergamumu. ŽIV TB koinfekcija buvo susijusi su ekstratorakalinių limfmazgių pažeidimo ar kriptogeninės/išplitusios TB infekcijos tikimybe, kuri gali būti dėl ŽIV imunosupresinio poveikio. Straipsnyje kliniciams rekomenduojama pripažinti TB ŽIV užsikrėtimo galimybę ir visais TB atvejais atlikti ŽIV testą, siekiant užtikrinti optimalų koinfektuotų pacientų gydymą ir skatinti tikslią prevenciją bei kontrolę. (24)

Etiopijoje atliktas 5 metų kohortinis retrospektyvinis tyrimas, kuriame buvo įvertintas TB paplitimas tarp ŽIV užsikrėtusių žmonių. Tyrimas parodė, kad ŽIV infekcija, TB anamnezėje, izoniazido profilaktinės terapijos nebuvimas, $KMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$, lovos režimas, anemija, progresavusi PSO stadija ir trumpas gydymo sekimo terminas buvo lemiami veiksniai TB išsivystymui tarp ŽIV užsikrėtusių (25). S. Isanaka et al. taip pat teigia, kad geležies stokos anemija, anemija be geležies stokos ir geležies stoka be anemijos yra TB užsikrėtimo rizikos veiksnys tarp ŽIV užsikrėtusių, bei skatina ŽIV progresavimą (26).

Dėl augančio vaistams atsparios TB atvejų skaičiaus, TB kontrolė pasidarė sudėtingesnė (6, 16). PSO tikslas išnaikinti TB iki 2035 metų bus įmanomas pasiekti tik tuo atveju, jei pasaulio šalys veiksmingai kovos su vaistams atsparių tuberkuliozės mikobakterijų padermių atsiradimu. 2018 metų PSO duomenimis, ne visi vaistams atsparios TB atvejai buvo pranešti ir ne visi pranešti atvejai buvo gydyti. Pasaulyje apie 19 milijonų asmenų užsikrėtę DVA-TB. Vaistams atsparios TB prevencija išlieka esminiu prioritetu kurio negalima pasiekti vien ankstyvu diagnozavimu ir tinkamu gydymu, tačiau reikalauja ir prevencinės terapijos bei vakcinacijos. Taip pat reiktų atkreipti dėmesį į pagrindinius TB rizikos veiksnius t.y.

skurdas, gyvenimas perpildytose vietose, ŽIV koinfekcija, diabetas, alkoholizmas, rūkymas, imunosupresiniai ir kiti vaistai. (27)

Šiame darbe buvo tiriama kelių veiksnių sąsaja su vaistams atsparios tuberkuliozės išsivystymo rizika. Rezultatai parodė, kad piktnaudžiavimas alkoholiu ir švirksčiamųjų narkotikų vartojimas buvo statistiškai reikšmingai susiję su DVA-TB išsivystymu tarp ŽIV TB koinfektuotų tiriamųjų. Kiti veiksniai – lytis, amžius ir rūkymas nebuvo susiję su DVA-TB išsivystymu. Šie rezultatai patvirtina ir sutampa su anksčiau darytais tyrimais panašiose pacientų grupėse kitų šalių populiacijose.

I.S. Pradipta et al. atliktos meta-analizės duomenys rodo, kad vienas iš vaistams atsparios TB išsivystymo rizikos veiksnių yra ŽIV koinfekcija. Manoma, kad dėl vaistų sąveikos, persidengiančio vaistų toksiškumo ir didelės tablečių naštos, ŽIV TB koinfektuotų pacientų tarpe gali potencialiai išsivystyti vaistams atsparumas ir didėja nesėkmingos gydymo išeities rizika. Tačiau meta-analizės lyginant su darbo rezultatais, parodė, kad buvęs TB užsikrėtimas ir nesėkmingas gydymas yra DVA-TB rizikos veiksniai, o piktnaudžiavimas alkoholiu nebuvo susiję su DVA-TB išsivystymu. Taip pat buvo nustatyta, kad amžius virš 40 metų, bedarbystė, sveikatos draudimo neturėjimas, teigiamas skreplių tepinėlis, buvęs nepageidaujamas vaistų poveikis ir gydymo režimo nesilaikymas yra rizikos veiksniai dėl kurių pacientai turėtų būti stebimi TB gydymo metu, kad išvengtų DVA-TB išsivystymo. Teigiama, kad DVA-TB rizikos veiksnių identifikavimas yra svarbus sudarant įvairias DVA-TB kontrolės strategijas įvairiuose regionuose, kur šie rizikos veiksniai skiriasi dėl sveikatos priežiūros kokybės, socialinio elgesio ir gyvenimo sąlygų skirtumų (15).

2015 m. 10,4 milijonai žmonių susirgo tuberkulioze, iš jų 580 000 atvejų išsivystė DVA-TB. Iš šių 580 000 MDR-TB atvejų, tik 125 000 registruoti ir pranešti. Iš viso 111 000 žmonių pradėjo DVA-TB gydymą 2014 metais, o 190 000 DVA-TB pacientai tais pačiais metais mirė – daugiausia dėl riboto prieinamo prie efektyvaus gydymo. Rezistencijos mechanizmas gali būti sukeltas genetinių veiksnių, veiksnių, susijusių su buvusiu gydymu, ir kitų gretutinių ligų ar būklių. Veiksniai įtakojantys DVA-TB išsivystymą kurie susiję su buvusiu TB gydymu apima neužbaigtą ar neadekvatų gydymą, bei prastą gydymo režimo laikymąsi. Daug naujų DVA-TB atvejų sukelia pačių gydytojų klaidos susijusios su gydymo režimu, dozių intervalais ir gydymo laiku. Manoma, kad DVA-TB išsivysto dėl buvusios TB kontrolės klaidų: netinkamo gydymo režimo inicijavimas pirmos eilės anti-TB vaistais, vieno vaisto

pridėjimas prie nesėkmingo režimo, nesugebėjimas identifikuoti jau esamo rezistentiškumo ir prieštuberkuliozinių vaistų bioprieinamumo įvairovės (16).

Lietuva yra PSO Europos regiono TB kontrolės aukšto prioriteto šalis, kurioje DVA-TB dažnis yra vienas didžiausių pasaulyje. Pastaruoju metu išaugo tiek pirminės, tiek įgytos DVA-TB dažnis ir, nepaisant nusistovėjusios TB kontrolės programos, gydymo sėkmės rodiklis išlieka mažas tarp pacientų užsikrėtusių vaistams atsparia TB.

Lietuvoje atliktoje studijoje buvo analizuota 7 metų Lietuvos valstybiniai apžvalgos duomenys. Į tyrimą įtraukti visi gydyti, pasėliu patvirtinti, TB atvejai, įskaitant ir naujus atvejus ir recidyvus, kurie registruoti tarp 2002 ir 2008 metų valstybiniam TB registre. Pagal studijos duomenis, tipinis DVA-/YVA-TB pacientas buvo jaunas, Lietuvoje gimęs, didesniai mieste gyvenantis vyras kuris yra bedarbis, piktnaudžiaujantis alkoholiu, turintis pradinį ar vidurinį išsilavinimą ir turėjęs kontaktą su TB sergančiu. Narkotikų vartojimas, lyginant su kitais rizikos veiksniais, retas. Kadangi pradinis vaistams atsparumo įgijimas ir išsivystymas susijęs su socialiniais veiksniais, kaip piktnaudžiavimas alkoholiu ir bedarbyste, socialinės paramos bei priklausomybės nuo alkoholio problemų sprendimas turi didelę svarbą siekiant geresnių gydymo laikymosi ir gydymo sėkmės rodiklių. Taip pat yra būtina išplėsti ŽIV testavimą koinfektuotų atvejų identifikavimui ir tam, kad laiku pradėti antiretrovirusinę terapiją (17).

Veiksniai, lemiantys gydymo nesėkmę:

Gydymo nesėkmė ir susijusių veiksnių ištyrimas išlieka esminis TB kontrolės komponentas, nes tai leidžia identifikuoti atvejus, kurių gydymas nebuvo užbaigtas ir pacientus, kurie potencialiai (jeigu tai plaučių TB) gali perduoti infekciją savo šeimos nariams arba kitiems artimiems kontaktams visuomenėje (19).

Šio darbo rezultatai parodė, kad vaistams atspari TB (DVA-TB, YVA-TB), ekstrapulmoninė TB bei buvęs nesėkmingas/nutrauktas TB gydymas buvo susiję su nesėkminga TB gydymo išėjimu tarp ŽIV TB koinfektuotų pacientų. Pacientų kategorija „nauji pacientai“, kurie pirmą kartą buvo gydyti nuo TB, nebuvo susiję su nesėkminga gydymo išėjimu. Panašius rezultatus parodė ir 2020 metais publikuotas tyrimas atliktas Etiopijoje. Etiopijoje TB ŽIV koinfekcija yra didelė visuomenės sveikatos problema ir yra pagrindinė sergamumo ir mirtingumo priežastis. Dėl šios priežasties šalyje yra atlikta ir daugiau tyrimų apimančių šią pacientų grupę. Etiopijoje atliktas tyrimas parodė, kad ŽIV TB koinfekcija yra susijęs su nepalankia

gydymo išėjimi lyginant su tik TB užsikrėtusiais ir, kad bendras gydymo sėkmės rodiklis buvo 81,2proc. T.y. mažesnis nei PSO nustatytas 90proc. tikslas. Tai dar kartą patvirtina temos aktualumą. Be to, tyrimo Etiopijoje ir šio darbo rezultatai parodė, kad ekstrapulmoninė TB ir kartotinai gydyti atvejai buvo susiję su nepalankia gydymo išėjimi. Šiame tyrime buvo įvertinti ir kiti gydymo išėjį veikiantys faktoriai. Sėkmingo gydymo išėjis buvo dažnesnė tarp moterų, 25-49 metų amžiaus grupėje, tarp susituokusių, mieste gyvenančių, pacientų su aukštesnio lygio išsilavinimu ir tarp sergančių plaučių TB su teigiamu skreplių tepinėliu (13).

2017 m. Rytų Etiopijoje, Hararo mieste, atliktas kitas tyrimas, kuriame įvertinta TB gydymo išėjis ir su jomis susiję veiksniai. ŽIV paplitimas tarp TB sergančių pacientų šioje studijoje buvo 22,8proc. Daugiau nei trečdalis TB atvejų buvo ekstrapulmoninės formos ir straipsnyje teigiama, kad priežastis gali būti dėl didelio ŽIV paplitimo tarp pacientų. Tačiau tyrimas neparodė tiesioginės sąsajos tarp ekstrapulmoninės TB ir nesėkmingos TB gydymo išėjies. Moteriška lytis, amžius virš 55 metų ir neigiamas ŽIV tyrimas buvo nepriklausomi veiksniai susiję su sėkminga gydymo išėjimi. Bendras gydymo sėkmės rodiklis šiame tyrime buvo 92,5 proc. (patenkinamas pagal PSO nustatytą tikslą) (2). Tam pačiam Etiopijos mieste, 2018 metais buvo atliktas 5 metų retrospektyvinis tyrimas, į kurį įtraukti 349 pacientai, siekiant įvertinti TB gydymo išėjis ir su jomis susijusius veiksnius tarp ŽIV TB koinfektuotų pacientų. Tyrimo rezultatai parodė, kad ŽIV TB koinfektuoti pacientai, kurie priklausė pakartotinai gydomų pacientų kategorijai, turėjo didesnę nesėkmingo gydymo riziką nei nauji pirmą kartą gydomi pacientai. Manoma, kad tai galėjo būti susiję su išsivysčiusiu rezistentišku vaistams. Kitaip nei daugelis kitų tyrimų, šis parodė, kad sėkmingo gydymo tikimybė buvo didesnė tarp ekstrapulmoninės TB ir plaučių TB su neigiamu skreplių tepinėliu, nei tarp plaučių TB su teigiamu skreplių tepinėliu. Straipsnyje teigiama, kad gydytojai traktavo šiuos pacientus kaip ypatingos rizikos ir skyrė daugiau dėmesio ir atidžiau sekė jų gydymą. Bendras šio tyrimo gydymo sėkmės rodiklis buvo 86,8 proc. Manoma, kad šis aukštas sėkmės rodiklis gali būti dėl skirtos ART visiems koinfektuotiems pacientams. Anksčiau atlikti tyrimai parodė, kad sėkmingo gydymo tikimybė buvo didesnė tarp pacientų, kuriems buvo pradėta ART palyginus su priešingybe (1).

2021 m. publikuotas šiaurės vakarų Etiopijoje atliktas keturių metų retrospektyvinis tyrimas siekiant įvertinti ŽIV TB koinfekcijos bei jos rizikos veiksnių paplitimą regione. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad ŽIV TB koinfekcijos diagnozės tikimybė buvo 3,2 ir 2,1 kartų didesnė atitinkamai tarp plaučių TB su teigiamu skreplių tepinėliu ir plaučių TB neigiamu tepinėliu

nei tarp ekstrapulmoninės TB atvejų (28). Kiti tyrimai teigia, kad ŽIV teigiamiems pacientams užsikrėtusiems TB, dažniau pasireiškia ekstrapulmonine TB forma, nei ŽIV neigiamiems. (5) Tokie rezultatai šiame tyrime galėjo būti dėl mažo ekstrapulmoninės TB pacientų skaičiaus. Kadangi ekstrapulmoninė TB dažnai būna subklinikinės formos, pacientai nehospitalizuojami ir nedaug jų buvo įtraukta į tyrimą. Lytis, amžius, gyvenimo vieta bei TB atvejo kategorija (naujas atvejis, recidyvas, buvęs nesėkmingas gydymas ar nutrauktas gydymas) nebuvo susiję su koinfekcijos išsivystymo rizika šiame tyrime. (28)

Užsachario Afrikoje ŽIV TB koinfekcija taip pat yra ypatingai didelė sveikatos problema. Kamerūne buvo apžvelgtas ŽIV užsikrėtimo dažnis tarp bet kurios klinikinės formos TB sergančių suaugusių. Buvo nustatyta, kad ŽIV dažnis buvo didesnis tarp ekstrapulmonine TB ir plaučių TB su neigiamu skreplių tepinėliu sergančių nei tarp pacientų su plaučių TB su teigiamu tepinėliu. Tyrimas taip pat atskleidė, kad neištyrimas dėl ŽIV arba buvęs teigiamas ŽIV testas yra susiję su blogais TB gydymo rezultatais ir padidėjusia mirties rizika. (7) Kongo Demokratinėje respublikoje atliktame tyrime buvo analizuotas ŽIV TB koinfekcijos variacijos ir neigiamų išėičių rizika pacientams užsikrėtusiems koinfekcija, lyginant su neužsikrėtusiems. Nustatyta, kad koinfekcija su TB didina neigiamos išėities riziką ŽIV užsikrėtusiems įskaitant mirtį ir gydymo sekimo nutraukimą. Koinfekcija padidina mirties riziką 2,26 kartų lyginant su tik ŽIV užsikrėtusiais. Padidėjusi mirties rizika gali būti dėl nesėkmingo gydymo, TB gydymo nesilaikymo arba dėl vėlai diagnozuotos TB ir/ar ŽIV infekcijos. Rezultatai parodė, kad koinfekcija sergantiems yra didesnė gydymo sekimo nutraukimo rizika nei tik ŽIV užsikrėtusiems. Teigiama, kad ŽIV užsikrėtusiems žmonėms labai svarbu likti medicininėje priežiūroje, kad gautų gyvenimą pratęsiantį gydymą, dėl kurio sumažėja ir su ŽIV susijusių komplikacijų rizika ir pagerėja gydymo rezultatai. (29)

Koinfekcijos gydymas gali būti sudėtingas dėl persidengiančio vaistų toksiško poveikio bei sąveikos. Vis dėlto sutariama, kad ŽIV užsikrėtusiems antiretrovirusinė terapija turėtų būti skiriama kuo greičiau po TB gydymo pradžios (22).

Kitas publikuotoje literatūroje minimas veiksnys įtakojantis gydymo sėkmę yra ŽIV gydymas. Rekomenduojama, kad ŽIV TB koinfektuotiems pirmiausiai turėtų būti skiriamas TB gydymas ir tada per pirmas 2 savaites nuo TB gydymo pradžios pradėti ART nepriklausomai nuo CD4 skaičiaus (30). Tyrimai Etiopijoje ir Malaizijoje parodė, kad ŽIV TB koinfektuoti pacientai kurie negauna ART turi 3,42 ir 5,10 kartų didesnę nesėkmingo TB gydymo riziką. (1)

Kituose tyrimuose, kurie buvo atlikti prieš plačiai išplitus ART prieinamumui, vaistams atsparios TB (DVA-TB ir YVA-TB) gydymo rezultatai tarp ŽIV užsikrėtusių buvo žymiai prastesni, su 10-20proc. 5 metų išgyvenamumo tikimybe. Neseniai atlikta didelė DVA-TB gydymo tyrimų (publikuotų nuo 2009 metų) meta-analizė parodė, kad bendra gydymo sėkmė buvo daug didesnė tarp ŽIV užsikrėtusių kurie vartojo ART (55proc.), lyginant su negydytais ART (34proc). tačiau gydymo sėkmė buvo didžiausia tarp ŽIV neigiamų pacientų (68proc.). Taip pat mirties rizika buvo didžiausia tarp ŽIV teigiamų negavusių ART (29proc.), mažesnė tarp ŽIV teigiamų gavusių ART (26proc.) ir mažiausia tarp ŽIV neigiamų (9proc.). (21) ŽIV TB koinfekuoti asmenims ŽIV įvairiais būdais paveikia TB gydymo efektyvumą ir sėkmę. Koinfekuoti pacientai yra veikiami kelių gydymo režimų įskaitant ir antiretrovirusinį, anti-TB ir kitų profilaktinių su ŽIV gretutinėms ligomis susijusių, kas savo ruožtu susiję su didėjančia nepageidaujamų poveikių, gydymo nesilaikymo (dėl didelio tablečių kiekio) ir sumažėjusio vaistų efektyvumo tikimybę. Todėl pacientai rizikuoja neįvykdyti pilno gydymo plano, tai didina TB recidyvo ir mirties riziką. Tai reiškia, kad gerai koordinuotas gydymo planas yra esminis norint optimizuoti gydymo sėkmingumą.(1)

Vienas iš pagrindinių šio darbo rezultatų buvo DVA-TB ir YVA-TB sąsaja su nesėkmingu gydymu. Panašius rezultatus rodo ir kiti publikuoti tyrimai. I.S. Pradipta et al. atliktoje meta-analizėje teigiama, kad DVA-TB išsivystymo pasekmė gali būti nesėkmingi gydymo rezultatai. (15) Kitam išleistame straipsnyje apie ŽIV TB koinfekcijos gydymą, tvirtinama, kad DVA-TB ir YVA-TB susiję su dideliu ankstyvu mirtingumu ŽIV kontekste ir ŽIV infekcija yra nepriklausomas mirties nuo vaistams atsparios TB rizikos faktorius. (22)

Siekiant suvaldyti infekcijų plitimą yra svarbu žinoti, kokios populiacijos labiausiai pažeidžiamos, kokie yra rizikos veiksniai ir kaip jie lemia kliniką bei gydymo išiteis. Be jau minėtų veiksnių įtakojančių koinfekcijos gydymo išiteis, publikuotoje literatūroje diskutuojami ir kiti veiksniai.

Danijoje atliktas tyrimas, kuriame buvo įtraukti visi Danijoje pranešti plaučių TB atvejai nuo 2009 iki 2014 metų, parodė, kad tuberkuliozės gydymo išiteis sekimas yra esminis užtikrinant efektyvią TB kontrolę. Buvo analizuoti veiksniai galimai veikiantys TB gydymo išiteis ir tyrimas parodė, kad vyriška lytis, Grenlandijos kilmė, piktnaudžiavimas alkoholiu, anemija ir psichikos sutrikimas buvo susiję su nepalankia ligos išiteisi. Didžioji dalis nepalankių išiteis atvejų gydymo sekimas buvo nutrauktas. Bendrai šiame tyrime, gydymo

sėkmės rodiklis buvo 80,5proc ir nesiekė PSO rekomenduoto tikslo (90proc.) (18) Kitas tyrimas buvo atliktas 2018 metais Mianmare – šalis kuri įtraukta į 30 ŽIV TB didelės naštos šalių sąrašą. Retrospektyviniame tyrime tirtas ŽIV TB koinfektuotų pacientų gydymo sėkmės rodiklis bei mirtingumo rizikos faktoriai. Tyrimo rezultatai parodė 82,0 proc. 5 metų išgyvenamumą ir 58,1 proc. 10 metų išgyvenamumą tarp ŽIV TB koinfektuotų pacientų. Pagal šį tyrimą amžius virš 40, neraštingumas, lovos režimas, žemas pradinis CD4 skaičius ir antros eilės antiretrovirusinė terapija buvo mirtingumą didinantys rizikos faktoriai. (12) Šie tyrimai rodo, kad yra daug įvairių veiksnių galimai įtakančių tiek TB, tiek ŽIV TB koinfekcijos gydymo išėtis.

Ne visi šio darbo rezultatai atitinka jau išleistos literatūros ir tyrimų duomenis. Iš dalies, dėl to, kad priklauso nuo ŽIV ir TB bei jų koinfekcijos sergamumo skirtingose šalyse, iš dalies dėl šio darbo trūkumų. Šio darbo pacientų duomenys nebuvo renkami tiesiogiai iš pacientų, o iš ligonių kortelių. Dėl to, kai kurių pacientų duomenų trūko ir negalima buvo patvirtinti, kad visi duomenys buvo tikslūs, pvz. atsižvelgiant į pacientų piktnaudžiavimą alkoholiu.

IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

Išvados:

1. ŠNV ir priklausomybė nuo alkoholio, veiksniai susiję su TB išsivystymu, buvo dažni tirtoje ŽIV-TB koinfektuotų asmenų populiacijoje.
2. ŠNV ir priklausomybė nuo alkoholio buvo susiję su DVA-TB išsivystymu tarp TB ŽIV sergančių.
3. Ekstrapulmoninė TB, DVA-TB, YVA-TB, buvęs nesėkmingas/ nutrauktas gydymas anamnezėje susiję su nesėkminga TB gydymo išėtimi.

Rekomendacijos:

Tam, kad sumažinti ŽIV TB koinfekcijos plitimą visu pirma reikia šiuos asmenis identifikuoti. Dėl to, svarbu profilaktiškai ištirti visus ŽIV užsikrėtusius asmenis dėl TB ir visus TB sergančius asmenis ištirti dėl ŽIV. Toliau, tam kad sudaryti efektyvias ŽIV TB koinfekcijos kontrolės bei gydymo programas, svarbu identifikuoti koinfekcijos, vaistams atsparios TB tarp ŽIV užsikrėtusių ir jų gydymo nesėkmės rizikos veiksnius. Kiekviena šalis turėtų tiriant šiuos rizikos veiksnius atsižvelgti į šalies gyventojų socioekonominį statusą ir atrinkti rizikos grupes kurias reikėtų profilaktiškai tirti ir stebėti.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Tola A, Mishore K, Ayele Y, Mekuria A, 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).
2. Tola A, Minshore K, Ayele Y, Mekuria A. Tuberculosis Treatment Outcomes and Associated Factors among TB Patients Attending Public Hospitals in Harar Town, Eastern Ethiopia: A Five-Year Retrospective Study. *Tuberculosis Research and Treatment*. 2019;2019:1-11.
3. Davidavičienė E, Danila E, Naujokaitė A, Nargėla R, Sakalauskas R, Sosnovskaja A et al. Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo metodinės rekomendacijos [Internet]. Vilnius: Lietuvos Rotary komitetas; 2009 [cited 6 May 2022]. Available from: http://www.ulac.lt/uploads/downloads/leidiniai/tb_knyga.pdf
4. Ambrozaitis A, Aukštuolienė E, Bareišienė M, Broslavskis E, Davidavičienė E, Gulbinovič J. et al. Infekcinių ligų vadovas. Vilnius: Vaistų žinios; 2010.
5. Rodriguez-Takeuchi S, Renjifo M, Medina F. Extrapulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings. *RadioGraphics* [Internet]. 2019 [cited 7 May 2022];39(7):2023-2037. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697616/>
6. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021 – 2019 data [Internet]. Euro.who.int. 2022 [cited 2 March 2022]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-in-europe-2021-2019-data>
7. Užkrečiamųjų Ligų ir aids Centras. Dėl ŽIV ligos pernai Lietuvoje buvo gydomi 1429 asmenys [Internet]. Ulac.lt. 2022 [cited 14 April 2022]. Available from: <http://www.ulac.lt/naujienos/pranesimai-spaudai/del-ziv-ligos-pernai-lietuvoje-buvo-gydomi-1429-asmenys>
8. ŽIV - žmogaus imunodeficito virusas - ULAC [Internet]. Ulac.lt. 2022 [cited 7 April 2022]. Available from: <http://www.ulac.lt/ligos/%C5%BD/ziv-zmogaus-imunodeficito-virusas>
9. HIV/AIDS surveillance in Europe [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2021 [cited 15 May 2022]. Available from:

https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2021-Annual_HIV_Report_0.pdf

10. HIV/AIDS surveillance in Europe 2020 – 2019 data [Internet]. Euro.who.int. 2022 [cited 12 March 2022]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hivaids/publications/2020/hivaids-surveillance-in-europe-2020-2019-data>
11. Aung Z, Saw Y, Saw T, Oo N, Aye H, Aung S et al. Survival rate and mortality risk factors among TB–HIV co-infected patients at an HIV-specialist hospital in Myanmar: A 12-year retrospective follow-up study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;80:10-15.
12. 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. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020;60:531-541.
13. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 5 April 2022]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf;seq
14. Pradipta I, Forsman L, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar J. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2018;77(6):469-478.
15. Rumende CM. Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis. *Acta Med Indones*. 2018 Jan;50(1):1-2. PMID: 29686169.
16. Balabanova Y, Radiulyte B, Davidaviciene E, Hooper R, Ignatyeva O, Nikolayevskyy V et al. Risk factors for drug-resistant tuberculosis patients in Lithuania, 2002–2008: Table 1–. *European Respiratory Journal*. 2012;39(5):1266-1269.
17. Holden I, Lillebaek T, Seersholm N, Andersen P, Wejse C, Johansen I. Predictors for Pulmonary Tuberculosis Treatment Outcome in Denmark 2009–2014. *Scientific Reports*. 2019;9(1).
18. Guthmann J, Léon L, Antoine D, Lévy-Bruhl D. Tuberculosis treatment outcomes of notified cases: trends and determinants of potential unfavourable outcome, France, 2008 to 2014. *Eurosurveillance*. 2020;25(4).

19. Weldegebreal F, Mitiku H, Teklemariam Z. Treatment outcome of tuberculosis among Human Immunodeficiency Virus positive patients in Eastern Ethiopia: a retrospective study. *Pan African Medical Journal*. 2018;30.
20. 1. Meintjes G, Brust J, Nuttall J, Maartens G. Management of active tuberculosis in adults with HIV. *The Lancet HIV*. 2019;6(7):e463-e474.
21. Schutz C, Meintjes G, Almajid F, Wilkinson R, Pozniak A. Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection. *European Respiratory Journal*. 2010;36(6):1460-1481.
22. 3. Story A, Murad S, Roberts W, Verheyen M, Hayward A. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax*. 2007;62(8):667-671.
23. McDonald E, Smith-Palmer A, Wallace L, Blatchford O. Risk factors for TB and HIV coinfection in Scotland, 2001 to 2010. *Eurosurveillance*. 2015;20(11).
24. Ahmed A, Mekonnen D, Shiferaw A, Belayneh F, Yenit M. Incidence and determinants of tuberculosis infection among adult patients with HIV attending HIV care in north-east Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2018;8(2):e016961.
25. Isanaka S, Mugusi F, Urassa W, Willett W, Bosch R, Villamor E et al. Iron Deficiency and Anemia Predict Mortality in Patients with Tuberculosis. *The Journal of Nutrition*. 2011;142(2):350-357.
26. Migliori G, Tiberi S, Zumla A, Petersen E, Chakaya J, Wejse C et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;92:S15-S25.
27. Alemu A, Wubie Aycheh M, Dilnessa T. Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Co-Infection and Associated Factors at Debre Markos Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia: A Four-Year Retrospective Study. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. 2021;Volume 13:293-299.
28. Pefura Yone E, Kuaban C, Kengne A. HIV testing, HIV status and outcomes of treatment for tuberculosis in a major diagnosis and treatment centre in Yaounde, Cameroon: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12(1).
29. Shah G, Ewetola R, Etheredge G, Maluantesa L, Waterfield K, Engetele E et al. Risk Factors for TB/HIV Coinfection and Consequences for Patient Outcomes: Evidence

from 241 Clinics in the Democratic Republic of Congo. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(10):5165.

30. Opportunistic Infections and COVID-19 O. Opportunistic Infections and COVID-19, Overview [Internet]. EACS Guidelines. 2022 [cited 16 May 2022]. Available from: <https://eacs.sanfordguide.com/ois/opportunistic-infections>