

Veiksnių, susijusių su skreplių pasėlio konversija, gydant vaistams jautrią ir atsparią tuberkuliozę, tyrimas

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH SPUTUM CULTURE CONVERSION DURING TREATMENT OF DRUG-SUSCEPTIBLE AND DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

GRETA MUSTEIKIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

2022 m. birželio 10 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos viešajame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje Greta Musteikienė sėkmingai apgynė daktaro mokslo laipsnio disertaciją „Veiksnių, susijusių su skreplių pasėlio konversija, gydant vaistams jautrią ir atsparią tuberkuliozę, tyrimas“. Disertacija rengta 2015–2021 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikoje. Straipsnyje pateikiami esminiai disertacijos rezultatai.

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Skaidrius Miliauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas).

Konsultantė:

prof. dr. Astra Vitkauskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas).

Disertacijos gynimo taryba:

prof. dr. Jūratė Macijauskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas);

prof. dr. Laura Malinauskienė (Vilniaus universitetas);

prof. dr. Saulius Lukoševičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas);

prof. dr. Gediminas Jaruševičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas);

prof. dr. Mario C. Raviglione (Milano universitetas).

Greta Musteikienė successfully defended her doctoral dissertation “Analysis of factors associated with sputum culture conversion during treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis” at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on the 10th of June, 2020. The Dissertation has been prepared at the Department of Pulmonology of the Medical Academy of the Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2015–2021. The article presents the main results of the dissertation.

Scientific Supervisor:

Prof. Dr. Skaidrius Miliauskas (Lithuanian University of Health Sciences).

Consultant:

Prof. Dr. Astra Vitkauskienė (Lithuanian University of Health Sciences).

The Defense Council:

Prof. Dr. Jūratė Macijauskienė (Lithuanian University of Health Sciences).

Prof. Dr. Laura Malinauskienė (Vilnius university);

Prof. Dr. Saulius Lukoševičius (Lithuanian University of Health Sciences);

Prof. Dr. Gediminas Jaruševičius (Lithuanian University of Health Sciences);

Prof. Dr. Mario C. Raviglione (University of Milan).

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1017>

IVADAS

Tuberkuliozė (TB) – tai infekcinė, uždegiminė liga, sukeliama mikobakterijų, priklausančių *Mycobacterium tuberculosis* kompleksui. TB įprastai yra lėtinė liga ir dažniausiai pažeidžia plaučius.

Vaistams jautri TB dažniausiai sėkmingai išgydoma per 6 mėn., bet nustatius atsparumą rifampicinui,

vienam iš pačių veiksmingiausių vaistų nuo TB, gydymo trukmė pastebimai ilgėja, o pasveikimo tikimybė mažėja [1]. Daugeliui vaistų atspari TB (DVA-TB) – atspari mažiausiai dviem vaistams nuo TB – izoniazidui ir rifampicinui. Sergant DVA-TB, dėl veiksmingų vaistų, skirtų DVA-TB gydyti, trūkumo pasveikimo tikimybė mažėja [2]. Taip pat išskiriama ypač vaistams

Disertacijos

atspari TB (YVA-TB). YVA-TB nustatoma tada, kai tuberkuliozės mikobakterijos (TM) atsparios izoniazidui, rifampicinui, bent vienam fluorochinolonui ir bent vienam kitam vaistui iš grupės A DVA-TB gydymo schemoje (bedakvilinui arba linezolidui). Lietuvoje bendra išgydytų DVA ir YVA-TB atvejų dalis 2018–2020 m. tesiekė 43,1 proc. [3]. Taigi, atsparumas vaistams sąlygoja dažnesnes gydymo nesėkmes.

Siekiant užkirsti kelią TB plitimui populiacijoje, svarbiausia nustatyti sergančiuosius TB, kurių skrepliuose randama TM. Šie žmonės yra epidemiologiškai pavojingi aplinkiniams, nes platina TM ir visame pasaulyje yra siekiama juos izoliuoti, kol šis pavojus išlieka. Priklausomai nuo atskirų valstybių įstatymų ir gydymo rekomendacijų, pacientai, kurių skrepliuose randama TM, gali būti izoliuojami ligoninėje tol, kol į aplinką išskiria TM. Lietuvoje įprastai šie pacientai stacionarizuojami ir gydomi ligoninėje.

Remiantis Lietuvos pulmonologų ir alergologų ir Lietuvos pulmonologų draugijų rekomendacijomis [4], skreplių pasėlius dėl TM reikia kartoti praėjus 2 mėn. nuo gydymo pradžios, vertinant skreplių pasėlio konversiją. Nors laikoma, kad skreplių pasėlio konversija po 2 mėn. gerai prognozuoja gydymo sėkmę [5, 6], 2 mėn., kuriuos pacientas praleidžia izoliuotas ligoninėje, gali turėti didelės įtakos paciento asmeniniam ir profesiniam gyvenimui.

Vertinant TB gydymo veiksmingumą iki šiol remiamasi klasikiniiais kriterijais – TM neradimu skrepliuose pabaigus gydymo kursą ir atkryčio nebuvimu per dvejus metus po gydymo užbaigimo [7]. Nors šie kriterijai buvo sėkmingai naudojami praityje, būtų naudinga rasti specifiškesnius biožymenis ligos prognozei, aktyvumui ir išplitimui, atsakui į skiriamą gydymą, atkryčio tikimybei ir gydymo pabaigai numatyti [5]. TB gydymo trukmės sumažinimas – vienas didžiausių vykstančių tyrimų tikslas [8], todėl svarbu nustatyti biožymenis, kurie galėtų kuo anksčiau prognozuoti TB gydymo sėkmę [9–11].

Skreplių pasėlio konversija klinikiniuose tyrimuose dažnai naudojama kaip mikrobiologinis rodiklis, turintis predikcinę vertę, siekiant kuo anksčiau įvertinti TB gydymo rezultatus, stebėti gydymą [12], bet iki šiol ne visiškai aišku, nuo kokių veiksnių skreplių pasėlio konversija gali priklausyti. Kaip galimi skreplių pasėlio konversiją lemiantys veiksniai tirti ir kai kurie biožymenys. Be įprastai klinikinėje praktikoje naudojamo C reaktyviojo baltymo (CRB), tyrinėjami ir įvairūs imuniniai žymenys. Daugelis jų nėra specifiški TB ir jų praktinė nauda nėra pakankamai aiški. Atlikta nemažai tyrimų su ląstelių adhezijos molekulėmis, ypač tarpląstelinės adhezijos molekulėmis 1 (ICAM-1, angl. *intercellular adhesion molecule 1*). Tai leukocitų integrinų ligandai, dalyvaujantys ląstelių adhezijoje ir leukocitų riedėjime. Tirpi šios molekulės forma (angl.

soluble ICAM-1, sICAM-1) patenka į kraujotaką. Urokinazės tipo plazminogeno aktyvatoriaus receptorius (uPAR) daugiausia ekspresuojamas makrofagų ir monocitų. Tirpios šio receptoriaus formos – suPAR (angl. *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*) koncentracija serume padidėja pacientams, kuriems nustatyta aktyvi TB, randamos sąsajos su mikobakterijų kiekiu skrepliuose [13]. Šio žymens naudai klinikinėje praktikoje patvirtinti reikalingi tolesni, geriausia prospektyviniai, tyrimai [14]. Ekspertai rekomenduoja naudoti ne vieną žymenį, o jų rinkinius, tačiau ir šios krypties tyrimų dar trūksta [5, 15].

Šiame tyrime taip pat vertintas atsparumo vaistams nuo TB dažnis tarp tirtų pacientų. Tarp tyrime naudotų vaistų buvo ir naujai į TB gydymo rekomendacijas įtraukti medikamentai: bedakvilinas, klofaziminas, linezolidas. Tyrimų apie atsparumą šiems vaistams ir šio atsparumo įtaką skreplių konversijai, mūsų žinio, Lietuvoje dar neatlikta.

METODIKA

Tyrimo dalyviai

Tyrimas vykdytas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMUL KK) Pulmonologijos klinikoje, gavus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą (Nr. BE-2-11 2015.10.09) ir Valskybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimą (Nr. 2R-6540 (2.6-1.), 2015 m. lapkričio 10 d.).

Tyrimo dalyvauti buvo prašoma visų pacientų, stacionarizuotų Romainių tuberkuliozės ligoninėje nuo 2016 m. balandžio iki 2018 m. balandžio, atitinkančių įtraukimo kriterijus ir neturinčių neįtraukimo kriterijų. Pacientai buvo gydomi stacionare ne mažiau kaip 1 mėn., užtikrintas tiesiogiai stebimas gydymas.

Tiriamieji turėjo atitikti šiuos kriterijus: vyrai ir moterys 18–90 metų amžiaus, kuriems skreplių mikroskopijos tyrimu įtarta arba skreplių pasėlio tyrimu pirmą kartą gyvenime patvirtinta plaučių TB. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyti šie neįtraukimo kriterijai: nėščiosios arba krūtimi maitinančios moterys; autoimuninėmis ligomis sergantys asmenys; asmenys, kuriems penkerių metų laikotarpyje buvo diagnozuota onkologinė liga; sergantys kitomis psichinėmis ir (arba) vidaus organų ligomis ir būklėmis, kurios gali paveikti imuninių žymenų koncentracijas arba, tyrėjo nuomone, yra neįtraukimo kriterijus. Iš tyrimo pašalinti pacientai, kuriems skreplių pasėlio metodu nustatyta infekcija ne tuberkuliozės mikobakterijomis arba gydant patvirtintos gretutinės ligos, kurios aprašytos neįtraukimo kriterijuose.

Tyrimo eiga

Tiriamąjį dalyvavimą tyrime trukmė buvo vieni metai arba iki gydymo pabaigos, jei nustatyta vaistams atspari TB.

Po informuoto asmens sutikimo formos pasirašymo pacientui duota užpildyti Šv. Jurgio ligoninės kvėpavimo klausimyną (angl. *St. George respiratory questionnaire* (SGRQ)), patikslinta anamnezė, įvertinta rūkymo, alkoholio vartojimo anamnezė, socialiniai veiksniai (pilietybė, gyvenamoji vieta (miestas arba kaimas), šeiminių padėtis, išsilavinimas, užsiėmimas (dirbantis arba nedirbantis), lytis, amžius, narkotikų vartojimas), atlikta krūtinės ląstos rentgenograma, paimtas kraujas iš periferinės venos iširti CRB, albuminą, vitaminą D, suPAR, sICAM-1 ir periferinių T limfocitų imunofenotipinei charakteristikai tėkmės citometrijos metodu nustatyti. Skrepliai sėti į skystą mitybinę terpę siekiant patvirtinti TB bakteriologiškai ir nustatyti TM jautrumą vaistams. Atliktas antikūnų prieš ŽIV1, ŽIV2 ir p24 antigenus tyrimas, remiantis nacionalinėmis rekomendacijomis. Jei buvo patvirtinta ŽIV infekcija, pacientas pašalintas iš tyrimo.

Nustačius plaučių TB ir žinant jautrumą pirmojo pasirinkimo vaistams nuo TB, arba dar laukiant TM atsparumo vaistams atsakymo, gydymas buvo pradamas pagal jautrios vaistams TB gydymo schemą (2HREZ/4HR – pirmus 2 mėn. skiriami izoniazidas, rifampicinas, etambutolis, pirazinamidas, vėliau dar 4 mėn. – izoniazidas ir rifampicinas). Jei gydymo laikotarpiu gaunamas atsakymas, kad TM atspari vienam arba daugiau vaistų nuo TB, gydymas koreguojamas pagal nacionalines rekomendacijas (DVA-TB atveju skiriamas ilgesnis iš galimų gydymo režimų). Praėjus mėnesiui nuo gydymo pradžios, kartota skreplių mikroskopija dėl rūgščiai atsparių bakterijų (RAB) (du kartus, dvi dienas iš eilės), skreplių pasėlis dėl TM, paimamas kraujas iš periferinės venos iširiant CRB, suPAR, sICAM-1.

Praėjus 5 mėn. nuo gydymo pradžios vėl atlikta krūtinės ląstos rentgenograma, kartota skreplių mikroskopija dėl RAB ir pasėlis dėl TM, paimtas kraujas iš periferinės venos iširiant CRB, suPAR, sICAM-1 koncentraciją ir periferinių T limfocitų imunofenotipinei charakteristikai tėkmės citometrijos metodu nustatyti.

Praėjus metams nuo gydymo pradžios susisiekiama su pacientu arba jo gydytoju, siekta sužinoti gydymo baigtis. Jei pacientui buvo nustatyta vaistams atspari TB ir gydymas po metų dar nebuvo baigtas, gydymo baigtis įvertinta po TB gydymo užbaigimo. TB gydymo baigtys suskirstytos į dvi grupes pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) pateikiamus apibrėžimus: sėkmingas gydymas (pasveikimas); nesėkmingas gydymas (mirtis, nutrauktas gydymas).

PAGRINDINIAI TYRIMO METODAI

Gyvenimo kokybei vertinti vartotas SGRQ. Tai standartizuotas klausimynas, skirtas matuoti sveikatos sutrikimą ir gyvenimo kokybę sergant kvėpavimo ligomis. Jis sukurtas siekiant lyginti sveikatos skirtumus

tarp atskirų pacientų ir gyvenimo kokybės kitimus gydymo laikotarpiu. Skaitinė SGRQ reikšmė apskaičiuota MS Excel programoje parengtu skaičiuotuvu. Pirmasis klausimyno klausimas, kur pacientai vertino savo bendrąją sveikatos būklę nuo 1 (labai bloga) iki 5 (labai gera), rezultatuose pateiktas atskirai.

Rūkymo anamnezė vertinta pakmečių skaičiumi.

Atliktos krūtinės ląstos rentgenogramos vertintos pasinaudojant Anna P. Ralph ir kolegų aprašyta skale [16] (toliau – „krūtinės ląstos rentgenogramos skalė“). Vertinant skaitine reikšme (nuo 0 iki 140) išreiškiamas TB sukeltas plaučių pažeidimas. Skaitinė skalės reikšmė sudaroma pagal formulę: TB pažeista plaučių dalis (proc.) + 40 (jei nustatoma kavitacija).

Skreplių mikroskopija dėl RAB buvo atliekama dviem etapais pagal Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) laboratorinės medicinos klinikos laboratorijoje patvirtintą metodiką: iš pradžių mėginys buvo dažomas fluorescencijos metodu, po to, jei mėginyje matomas būdingas švytėjimas – Cilio-Nilseno metodu. Rezultatai buvo pateikiami remiantis PSO ir Tarptautinės sąjungos prieš tuberkuliozę ir plaučių ligas (angl. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*) pasiūlyta sistema: „pavieniai“ arba užrašomas rastų bakterijų kiekis (1–9 RAB peržiūrėjus 100 aliejaus imersijos regėjimo laukų); „1+“ (10–99 RAB 100 aliejaus imersijos regėjimo laukų); „2+“ (1–10 RAB viename aliejaus imersijos regėjimo lauke) ir „3+“ (> 10 RAB viename aliejaus imersijos regėjimo lauke).

Mikobakterijų auginimui pasėlyje naudotos specifinės selektyvios standžiosios ir skystosios mitybinės terpės. Nustatant diagnozę naudotos skystosios terpės, gydymo veiksmingumui ir konversijai 1 mėn. nuo gydymo pradžios įvertinti – kietosios terpės. Skreplių pasėlio konversija laikoma situacija, kai dviejuose iš eilės skreplių pasėliuose, su 30 d. pertrauka, nebeaptinkamos TM, kai pasėlyje prieš tai jos buvo aptiktos. Pasėlio konversijos laikas skaičiuojamas nuo pirmojo neigiamo pasėlio laiko.

Jautrumas vaistams tyrimo metu nustatytas fenotipiniais metodais. Atsparumas antrosios eilės prieštuberkulioziniais vaistams buvo tiriamas tiems pacientams, kurių skreplių pasėliuose išaugo poli-vaistams atsparūs arba daugeliui vaistų atsparūs TM izoliatai.

Laboratoriniai tyrimai buvo atliekami LSMU laboratorinės medicinos klinikos laboratorijoje. Periferinis kraujas analizei buvo surenkamas į *BD Vacutainer K3EDTA* mėgintuvėlius (BD, JAV). SuPAR ir sICAM-1 koncentracijoms nustatyti buvo naudojamas ELISA (imunofermentinė analizė (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*)) metodas. Tiriant limfocitus tėkmės citometrijos metodu buvo taikyta tiesioginio dažymo metodika su ląstelių lizavimu ir plovimu (angl. *Stain Lyse Wash*). Veninio kraujo mėginiai buvo inkubuojami su fluorochromais žymėtais monokloniniais antikūnais

Disertacijos

prieš šiuos žmogaus ląstelių antigenus: CD3 (FITC, klonas UCHT1), CD4 (PE-Cy[™]7, klonas SK3), CD8 (APC-Cy[™]7, klonas SK1), CD45RA (PerCP-Cy[™]5.5, klonas HI100), CD27 (APC, klonas M-T271), CD38 (PE, klonas HIT2). Mėginiai buvo analizuoti naudojant *FACS Canto* tėkmės citometrą (*BD Immunocytometry Systems, JAV*). T limfocitų populiacija buvo identifikuota ir jos santykinis dydis apskaičiuotas remiantis morfologinių savybių – ląstelių dydžio ir struktūriškumo, nustatytų pagal priekinę ir šoninę sklaidą, deriniu su CD3 raiška. Limfocitų populiacijų santykiniai dydžiai nustatyti vertinant populiacijai specifinių žymenų raišką, nurodant limfocitų populiacijos dydį procentais nuo T limfocitų populiacijos skaičiaus. Analizuotos šios populiacijos: CD4+/CD45RA+/CD27+; CD4+/CD45RA-/CD27+; CD4+/CD45RA+/CD27-; CD4+/CD45RA-/CD27-; CD8+/CD45RA+/CD27+; CD8+/CD45RA-/CD27+; CD8+/CD45RA+/CD27-; CD8+/CD45RA-/CD27-; CD8+/CD38+/CD3+; CD8+/CD38-/CD3+. Absoliutus T limfocitų ir jų populiacijų skaičiai apskaičiuoti naudojant bendrąją limfocitų skaičių, nustatytą automatiškai hematologine sistema *Sysmex XE-5000* (*Sysmex Corporation, Japonija*) ir santykinės (procentinės) reikšmės, nustatytas tėkmės citometrijos metodu.

Statistinė analizė

Remiantis standartine baigtinės imties dydžio apskaičiavimo formule apskaičiuotas reikalingas imties tūris. Reikalingas imties tūris – 55 tiriamieji. Statistinė analizė atlikta naudojant *SPSS v.23.0 Statistical Package for the Social Sciences* (Čikaga, JAV). Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Duomenų normalumas buvo vertintas Kolmogorovo ir Smirnovu testu. Normalųjį skirstinį tenkinantys duomenys pateikti kaip vidurkis ir standartinė vidurkio paklaida, normaliojo skirstinio netenkinantys – kaip mediana ir interkvartilinis intervalas. Kategoriniai kintamieji buvo lyginti naudojantis Pirsono (Pearson) χ^2 testu, tolydieji kintamieji naudojantis Mann-Whitney U testu. Koreliacijoms įvertinti – Spirmano (Spearman) ranginės koreliacijos koeficientas. Dvireikšmė logistinė regresija naudota su dichotominiais kintamaisiais. Kai per dvireikšmę logistinę regresiją vertinti tolydieji kintamieji, jie perkoduoti į dviejų reikšmių kintamąjį, medianą naudojant kaip ribą tarp dviejų reikšmių. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai statistinis patikimumas (p) buvo < 0,05.

REZULTATAI

Tiriamųjų charakteristikos

Į tyrimą buvo įtraukti 113 pacientų. Penki iš jų vėliau iš tyrimo pašalinti (3 – nustačius ŽIV infekciją; 2 – skreplių pasėlyje identifikavus nebūdingas mikobakterijas). Vienas pacientas atsisakė toliau dalyvauti po pirmojo vizito dėl asmeninių priežasčių. Viso analizuoti 107 pacientai.

Ištirti 62 jautria vaistams TB sergantieji, 31 DVA-TB sergantieji, 14 mono- arba poli- atsparia vaistams TB sergantieji. 77 pacientai buvo vyrai, 30 – moterys. Duomenys nebuvo pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, todėl rezultatuose pateikiama mediana ir interkvartilinis plotis. Demografiniai pacientų duomenys pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Demografiniai tirtų pacientų duomenys

	Jautri vaistams TB	Mono- arba poli- vaistams atspari TB	DVA-TB
Lytis vyrai / moterys	49 / 13	10 / 4	18 / 13
Amžius, metais, mediana [IQR]	37 [31,3–48]	37,25 [32,5–47,5]	29 [20–44]
Sėkmingas / nesėkmingas gydymas	53 / 9	12 / 2	28 / 3
Gyvena mieste / kaime	28 / 34	7 / 7	18 / 12
Išsilavinimas vidurinis arba žemesnis / aukštesnis nei vidurinis	38 / 24	8 / 6	16 / 15
Gyvena su šeima / vienišas	26 / 36	8 / 6	15 / 16
Dirba, mokosi / nedirba, pensijoje	29 / 33	7 / 7	13 / 18

IQR – interkvartilinis plotis; DVA-TB – daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė; TB – tuberkuliozė.

Tuberkuliozės mikobakterijų atsparumas vaistams nuo tuberkuliozės ir atsparumo vaistams įtaka skreplių pasėlio konversijai

Tarp tirtų pacientų DVA-TB nustatyta 28,7 proc. Atsparumas rifampicinui nustatytas 31 pacientui (28,7 proc.), atsparumas izoniazidui – 45 (42 proc.) pacientams. Mono-atsparumo rifampicinui nustatyta nebuvo, taigi, visiems pacientams, kuriems nustatytas atsparumas rifampicinui, buvo patvirtinta DVA-TB. Tarp tyrimo pacientų dalinis atsparumas bedakvilinui buvo nustatytas tik vienam pacientui. TM atsparumo linezolidui ir klofaziminui nenustatyta.

Bandyta įvertinti, kaip atsparumas vaistams veikia skreplių pasėlio konversiją po pirmojo TB gydymo mėnesio. Vertinant visas išskirtas grupes atskirai (jautri vaistams TB, mono- / poli- vaistams atspari TB, DVA-TB) statistiškai patikimo skirtumo nenustatyta. Suskirstius pacientus į dvi grupes (sergantys jautria vaistams TB ir rifampicinui atsparia TB) ir atlikus dvireikšmės logistinės regresijos analizę gauta, kad nustačius atsparumą rifampicinui rizika konversijai neįvykti po pirmojo mėnesio didėja (RR 39,13, PI 3,04–503,8, p = 0,005).

DVA-TB dalis, nustatyta tarp visų mūsų tirtų pacientų, yra reikšmingai didesnė nei bendra Lietuvoje nurodoma DVA-TB dalis tarp naujų TB atvejų (11,7 proc., remiantis 2018 m. Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*) pateikiamais duomenimis [17]). Nors

Romanių tuberkuliozės ligoninės pacientai turėtų gerai atspindėti situaciją tarp Kauno regiono pacientų, reikia atsižvelgti į tai, kad į tyrimą neįtraukti pacientai gydyti ambulatoriškai ir turintys neįtraukimo kriterijų, tokių kaip ŽIV infekcija arba kitos gretutinės ligos.

Skreplių pasėlio konversijai įtaką darantys veiksniai

Atskirai įvertintos jautrios ir atsparios vaistams TB grupės, kad rezultatų neiškreiptų atsparumas vaistams ir taikomas gydymas.

Tarp tirtų pacientų visi buvo Lietuvos piliečiai, imigrantų iš kitų šalių nebuvo, visi neigė narkotikų vartojimą, tik vienas pacientas neturėjo nuolatinės gyvenamosios vietos, todėl šių veiksnių įtakos skreplių pasėlio konversijai iširti nepavyko.

Skreplių pasėlio konversijai įtaką darantys veiksniai gydant vaistams jautrią plaučių tuberkuliozę

Iš 52 į šią grupę patekusių pacientų, skreplių pasėlio konversija po pirmojo gydymo mėnesio nustatyta mažesnei daliai: 20 pacientų (38,5 proc.). 32 (62,5 proc.) pacientams pasėlio konversija po pirmojo gydymo mėnesio neįvyko.

Veiksniai, kurie tarp vaistams jautrios TB pacientų statistiškai reikšmingai skyrėsi abiejose konversijos grupėse, buvo pacientų subjektyviai įsivertinta sveikatos būklė, SGRQ balai, skreplių mikroskopijos duomenys, krūtinės ląstos rentgenogramos skalės balų skaičius, albumino koncentracija kraujyje ir tai, ar pacientas rūkė daugiau, ar mažiau kaip 20 pakmečių. Atlikus dvireikšmės logistinės regresijos analizę, statistiškai reikšmingą įtaką skreplių pasėlio konversijai po pirmojo gydymo mėnesio turėjo prieš gydymą rastas RAB kiekis skreplių mikroskopijoje, krūtinės ląstos rentgenogramos skalės balų skaičius ir subjektyvus paciento sveikatos įsivertinimas. Vertinant statistiškai reikšmingai konversijos grupėse besiskiriančius veiksnius, kiekybinius ir ranginius kintamuosius perkodavus į binarinius, dvireikšmės logistinės regresijos analizė atlikta pakartotinai. Pritaikius žingsninės regresijos procedūrą, gautas optimalus modelis, kuriame liko trys požymiai. Modelio Nagelkerkės pseudodeterminacijos koeficientas – 0,578, teisingas klasifikavimas – 82,4 proc. Pacientai, kuriems prieš gydymą skrepliuose mikroskopiškai buvo nustatyta 2+ RAB arba 3+ RAB, lyginant su tais, kurių skrepliuose nustatyta mažiau RAB, turėjo 20,8 kartų didesnę riziką, kad po pirmojo TB gydymo mėnesio skreplių pasėlio konversija neįvyks. Skreplių pasėlio konversiją taip pat galėjo prognozuoti SGRQ klausimynas: pacientai, kurie šiame klausimyne surinko 30 arba daugiau balų, turėjo septynis kartus didesnę riziką, kad skreplių pasėlio konversija po pirmojo TB gydymo mėnesio neįvyks. Rūkymo anamnezė (daugiau kaip 20 pakmečių

rūkymo), skyrėsi statistiškai reikšmingai, bet vertinant atskirai, nebuvo statistiškai patikimas veiksnys prognozuojant skreplių pasėlio konversiją.

Skreplių pasėlio konversijai įtaką darantys veiksniai gydant daugeliui vaistų atsparią plaučių tuberkuliozę

Atskirai tirta DVA-TB grupė, kuriai priklausė 31 pacientas. Trūko duomenų apie trijų pacientų konversiją (netinkamai paimtas arba nepaimtas skreplių ėminys). Konversija po 1 mėn. gydymo įvyko 11 pacientų, neįvyko – 17.

Kaip ir jautrios vaistams TB atveju, statistiškai reikšmingai abiejose grupėse skyrėsi RAB įvertis skreplių mikroskopijoje prieš pradedant gydymą ir apskaičiuota krūtinės ląstos rentgenogramos skalė. Skirtingai nei jautrios vaistams TB atveju, gydant DVA-TB statistiškai reikšmingai skyrėsi alkoholio vartojimo įpročiai abiejose konversijos grupėse.

Atlikus dvireikšmę logistinę regresiją DVA-TB grupėje nustatyta, kad reikšmingą įtaką skreplių pasėlio konversijai turėjo tik tai, ar pacientas buvo vartojantis alkoholi, ar ne. Pacientams, kurie stacionarizavimo metu teigė, kad vartojo alkoholi, buvo mažesnė tikimybė po pirmojo gydymo mėnesio nustatyti skreplių pasėlio konversiją (RR 48; 95 proc. PI 2,4–985,24; p = 0,01).

Duomenys apie mono- / poli- vaistams atsparios TB grupę atskirai nepateikiami, nes ši grupė buvo dar mažesnė, ir logistinės regresijos analizės laikotarpiu statistiškai reikšmingos veiksnių įtakos nenustatyta.

Skreplių pasėlio konversijai įtaką darantys veiksniai gydant plaučių tuberkuliozę

Taip pat įvertintos visos TB grupės bendrai, neskirstant pagal atsparumą vaistams. Visoms šioms grupėms kartu priklausė 107 pacientai, trūko duomenų apie 10 pacientų skreplių konversiją. Tarp tirtų TB pacientų konversija įvyko 41 pacientui, neįvyko – 56.

Įvykusios ir neįvykusios skreplių pasėlio konversijos grupėse nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp gyvenamosios vietos, SGRQ balo, pakmečių skaičiaus, krūtinės ląstos rentgenogramos skalės balų skaičiaus ir RAB kiekio prieš gydymą. Vis tik, atlikus dvireikšmę logistinę regresiją gauta, kad konversijai statistiškai reikšmingą įtaką darė tik krūtinės ląstos rentgenogramos balas ir RAB kiekis prieš gydymą. Kiekvienas didesnis krūtinės ląstos rentgenogramos skalės balas didino konversijos neįvykimo riziką (RR 1,08; 95 proc. PI 1,02–1,14; p = 0,01); kiekvienas aukštesnis RAB įvertis (0; pavieniai; 1+; 2+; 3+) taip pat didino konversijos neįvykimo riziką (RR – 4,84; 95 proc. PI 1,95–12,04; p = 0,001).

Krūtinės ląstos rentgenogramos skalės balų skaičių ir RAB kiekį skrepliuose prieš pradedant TB gydymą sugrupavus į dvi grupes, kaip jautrios vaistams TB gru-

Disertacijos

pėje, ir atlikus dvireikšmę logistinę regresiją, pastebėta, kad statistiškai reikšmingai konversijos neįvykimas po pirmojo gydymo mėnesio lėmė krūtinės ląstos rentgenogramos skalė, RAB kiekis skrepliuose prieš pradedant gydymą ir rūkymo pakmečių skaičius, kai jis viršija 20. Tarp kitų tirtų veiksnių statistiškai reikšmingos įtakos skreplių pasėlio konversijai po pirmojo gydymo mėnesio nerasta.

Uždegimo žymenų gydant jautrią ir atsparią vaistams tuberkuliozę sąsajos su skreplių pasėlio konversija

Skreplių pasėlio konversija bendroje TB grupėje, neskirstant pacientų pagal nustatytą atsparumą vaistams nuo TB, po pirmojo gydymo mėnesio įvyko 41 pacientui, 56 pacientams neįvyko. Po 5 mėn. konversija neįvyko dviem pacientams, abu jie priklausė DVA-TB grupei, todėl statistiniai skaičiavimai su konversija po 5 mėn. neatlikti.

Vertinti uždegiminių žymenų koncentracijų skirtumai prieš gydymą įvykusios ir neįvykusios skreplių pasėlio konversijos grupėse (konversija vertinta po pirmojo gydymo mėnesio). Skirtingose konversijos grupėse CRB reikšmės tarp jautrios TB ir bendrosios TB grupės pacientų skyrėsi statistiškai reikšmingai. Šiose grupėse apskaičiuota, kad kai prieš pradedant TB gydymą buvo nustatyta normali CRB koncentracija, konversija įvyko dažniau ($p < 0,05$). Didesni CRB įverčiai nustatyti, kai konversija neįvyko. sICAM-1 koncentracijos tarp visų TB grupių pacientų ir skirtingos konversijos baigčių grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Prieš pradedant TB gydymą, suPAR koncentracijos bendroje TB grupėje nustatytos statistiškai reikšmingai didesnės tiems pacientams, kuriems skreplių pasėlio konversija po pirmojo gydymo mėnesio neįvyko, tačiau reikšmingų skirtumų nebuvo jautrios, mono- / poli- vaistams atsparios ir DVA-TB grupėse.

Atliekant dvireikšmės logistinės regresijos analizę, nustatyta, kad nei CRB, nei sICAM-1, nei suPAR koncentracijų kiekybiniai įverčiai prieš pradedant gydymą nuo TB, neturėjo statistiškai reikšmingos sąsajos su skreplių pasėlio konversija po pirmojo TB gydymo mėnesio.

T limfocitų populiacijų sąsajos su tuberkuliozės gydymo baigtimis ir tuberkuliozės sukelta plaučių destruktija

T limfocitų populiacijos ir tuberkuliozės gydymo baigtys

Gydymo baigtys vertintos atskirai jautrios TB grupėje (siekiant, kad rezultatų neiškreiptų skirtingas gydymas) ir bendrai tarp visų TB pacientų. Atskirai nevertintos mono- / poli- vaistams atsparios ir DVA-TB grupės dėl per mažo tiriamųjų skaičiaus. Šiam uždaviniui naudotos tik pradinės (prieš gydymą išmatuotos) T limfocitų populiacijų reikšmės.

Jautrios vaistams TB grupėje sėkminga gydymo baigtis (pasveikimas) nustatyta 53 pacientams, nesėkminga – 9 (gydymo nutraukimas (4) arba mirtis (5)). Vertinant jautrios vaistams TB grupę, tarp skirtingų gydymo baigčių pacientų rasti statistiškai reikšmingi, žemiau vardijamų limfocitų populiacijų skirtumai. Didesnis bendrasis limfocitų kiekis nustatytas pacientams, kurių gydymo baigtis buvo sėkminga ($p = 0,001$). Taip pat nustatyta, kad nesėkmingos gydymo baigties pacientų grupėje statistiškai reikšmingai mažesnės buvo šios T limfocitų populiacijos: CD3+; CD4+; CD8+; CD4+/CD45RA+/CD27+; CD4+/CD45RA-/CD27+; CD8+/CD45RA+/CD27-; CD8+/CD45RA+/CD27+; CD8+/CD45RA-/CD27+; ir CD8+/CD38-. Lyginant procentinę T limfocitų populiacijų dalį tarp visų limfocitų pastebėta, kad procentinė CD4+/CD45RA-/CD27+, CD8+/CD45RA-/CD27+, ir CD8+/CD38- dalis buvo mažesnė nesėkmingos gydymo baigties pacientų grupėje. Vis tik, nenustatyta, kad kuri nors T limfocitų populiacija turėtų statistiškai reikšmingą įtaką jautrios vaistams TB gydymo baigčiai.

Vertinant TB bendrai ir neskirstant pagal atsparumą vaistams, skirtingų gydymo baigčių grupėse rasti statistiškai reikšmingi skirtumai ($p < 0,05$) mažesnėje tirtų T limfocitų populiacijų dalyje (2 lentelė).

2 lentelė. T limfocitų populiacijų skirtumai tarp sėkmingos ir nesėkmingos gydymo baigties pacientų bendroje tuberkuliozės grupėje. Pateikiamos tik tos populiacijos, kurios reikšmingai skyrėsi gydymo baigčių grupėse

Limfocitų populiacija	Sėkminga gydymo baigtis, mediana [IQR] N = 86	Nesėkminga gydymo baigtis, mediana [IQR] N = 13
CD8+/CD45RA+/CD27+ (proc.)	26,5 [16,45–42,55]	17,1 [13,15–24,95]
CD8+/CD45RA+/CD27+ ($\times 10^9/l$)	0,11 [0,05–0,17]	0,04 [0,013–0,10]
CD4+/CD45RA+/CD27- (proc.)	0,85 [0,2–2,75]	2,0 [0,7–12,1]
CD8+/CD45RA-/CD27+ ($\times 10^9/l$)	23,85 [15,05–32,77]	13,7 [5,65–28,05]
CD8+/CD38- (proc.)	84,9 [73,0–90,57]	75,3 [43,8–84,3]
CD8+/CD38+ (proc.)	15,1 [9,42–27,0]	27,7 [15,7–56,2]

IQR – interkvartilinis plotis.

T limfocitų populiacijos ir skreplių pasėlio konversija

Skreplių pasėlio konversija vertinta atskirai jautrios, mono- / poli- atsparios TB ir DVA-TB grupėje ir bendrai tarp visų TB pacientų. Naudotos tik pradinės (prieš gydymą išmatuotos) T limfocitų populiacijų reikšmės.

Jautrios vaistams ir bendroje TB grupėje reikšmingai skyrėsi bendras limfocitų kiekis tarp skirtingų konversijos po pirmojo gydymo mėnesio grupių ($p < 0,05$). Bendroje TB grupėje didesnis limfocitų kiekis nusta-

tytas pacientams, kuriems skreplių pasėlio konversija įvyko (mediana 1,93 [1,31–2,35]) nei tiems, kuriems konversija neįvyko (mediana 1,6 [1,25–2,25]). Abiejose grupėse taip pat nustatyti reikšmingi kai kurių T limfocitų populiacijų skirtumai tarp konversijos grupių. Mono- / poli- vaistams atsparios ir DVA-TB grupėse reikšmingų T limfocitų populiacijų skirtumų tarp konversijos grupių nerasta.

Atlikus dvireikšmės logistinės regresijos analizę, rasta, kad ir bendroje, ir jautrios vaistams TB grupėje skreplių konversijai įtakos gali turėti CD8+/CD45RA-/CD27- (proc.) populiacija ir bendras limfocitų skaičius (proc.) (3 lentelė). Jautrios vaistams TB grupėje taip pat nustatyta kai kurių populiacijų įtaka konversijai (3 lentelė). Teisinga baigčių klasifikacija jautrios vaistams TB grupėje 76,8 proc; bendroje TB grupėje 68,2 proc.

Atlikus dvireikšmės logistinės regresijos analizę, šias populiacijas (CD8+/CD45RA-/CD27- (proc.); CD4+/CD45RA-/CD27- (proc.)) ir bendrą limfocitų skaičių procentais padalijus per medianą bendroje TB grupėje, gauta, kad, jei bendras limfocitų skaičius prieš pradedant gydymą viršija 21,45 proc. tarp visų leukocitų, konversijos įvykimo tikimybė padidėja maždaug keturis kartus. Jei CD8+/CD45RA-/CD27- prieš pradedant gydymą viršija 15,3 proc. tarp visų T limfocitų, skreplių pasėlio konversijos įvykimo tikimybė mažėja maždaug tris kartus (RR 3,249, PI 1,267–8,326, p = 0,014). CD4+/CD45RA-/CD27- populiacijos dydis turėjo įtakos skreplių pasėlio konversijai tik vaistams jautrios TB grupėje. Konversijos tikimybė sumažėjo 1,16 karto, jei CD4+/CD45RA-/CD27- populiacija prieš pradedant TB gydymą viršijo 12,6 proc. visų T limfocitų.

T limfocitų populiacijų ir tuberkuliozės sukeltos plaučių destruktijos sąsajos

Šiam uždaviniui vertinti TB grupės neskirstytos pagal atsparumą. Naudoti T limfocitų populiacijų ir krūtinės ląstos rentgenogramos skalės įverčiai prieš pradedant plaučių TB gydymą ir po 5 mėn. TB gydymo. 4 lentelėje pateikiamos statistiškai reikšmingos sąsajos tarp pradinių rentgenogramos skalės ir T limfocitų populiacijų ir bendro limfocitų skaičiaus.

Kaip matoma (4 lentelė), stiprios sąsajos ($\geq 0,7$) tarp limfocitų ir krūtinės ląstos rentgenogramos skalės pradinių įverčių

nerasta, bet nustatytos vidutinės, silpnos sąsajos.

Lyginant krūtinės ląstos rentgenogramos skalę, pakartotinai vertintą po 5 mėn., ir pradinius tėkmės citometrijos rezultatus, statistiškai reikšminga sąsaja matoma rečiau. Vidutinio stiprumo sąsaja nustatyta tarp krūtinės ląstos rentgenogramos skalės ir bendro limfocitų skaičiaus procentais ($-0,408$, p = 0,003); CD8+/CD38- (proc.) ($-0,435$, p = 0,002); CD8+/CD38+ (proc.) ($0,435$, p = 0,002). Lyginant krūtinės ląstos rentgenogramos skalės po 5 mėn. nuo gydymo pradžios ir limfocitų populiacijų po 5 mėn. sąsajas, statistiškai reikšmingų sąsajų nerasta.

3 lentelė. Dvireikšmės logistinės regresijos analizė jautrios vaistams ir bendroje tuberkuliozės grupėje, vertinant, kurios iš tirtų T-limfocitų populiacijų turi reikšmingą įtaką skreplių pasėlio konversijos neįvykimui po pirmojo gydymo mėnesio. Pateikiamos tik tos populiacijos, kurios buvo statistiškai reikšmingos

Limfocitų (sub) populiacija	Beta koeficientas	Standartinis nuokrypis	p reikšmė	Šansų santykis	95 proc. pasikliautinis intervalas	
Bendra TB grupė						
Limfocitų bendras skaičius (proc.)	-0,069	0,027	0,009	0,933	0,885	0,983
CD8+/CD45RA-/CD27- (proc.)	0,074	0,028	0,007	1,077	1,020	1,136
Jautrios vaistams TB grupė						
Limfocitų bendras skaičius (proc.)	-0,117	0,045	0,009	0,890	0,815	0,972
CD8+/CD45RA-/CD27- (proc.)	0,075	0,036	0,035	1,078	1,005	1,156
CD4+/CD45RA-/CD27- (proc.)	0,153	0,064	0,017	1,165	1,028	1,321

4 lentelė. Statistiškai reikšmingos sąsajos tarp pradinių krūtinės ląstos rentgenogramos skalės ir limfocitų populiacijų dydžio bendroje tuberkuliozės grupėje neskirstant pagal atsparumą vaistams

Limfocitų populiacija	Sąsaja su krūtinės ląstos rentgenogramos skale (Spirmano (Spearman) koreliacijos koeficientas)	p reikšmė
Bendras limfocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	-0,355	0,001
Bendras limfocitų skaičius (proc.)	-0,625	< 0,001
CD3+ ($\times 10^9/l$)	-0,433	< 0,001
CD3+ (proc.)	-0,404	< 0,001
CD4+ ($\times 10^9/l$)	-0,419	< 0,001
CD8+ ($\times 10^9/l$)	-0,411	< 0,001
CD4+/CD45RA-/CD27+ (proc.)	0,265	0,018
CD4+/CD45RA-/CD27+ ($\times 10^9/l$)	-0,493	< 0,001
CD4+/CD45RA-/CD27- ($\times 10^9/l$)	-0,334	0,002
CD8+/CD45RA-/CD27+ ($\times 10^9/l$)	-0,46	< 0,001
CD8+/CD45RA-/CD27+ (proc.)	-0,229	0,041
CD8+/CD38- ($\times 10^9/l$)	-0,478	< 0,001
CD8+/CD38- (proc.)	-0,649	< 0,001
CD8+/CD38+ (proc.)	0,649	< 0,001

Disertacijos

IŠVADOS

Rūkantiems daugiau kaip 20 pakmečių, rizika neįvykti skreplių pasėlio konversijai po pirmojo TB gydymo mėnesio padidėjo. DVA-TB grupėje skreplių pasėlio konversijos neįvykimo rizika buvo didesnė alkoholi vartojantiems asmenims. Skreplių pasėlio konversijos sąsajų su kitais tirtais paciento socialiniais veiksniais, kūno masės indeksu ir gyvenimo kokybe nerasta.

Pacientams, kuriems nustatytas TM atsparumas rifampicinui, rizika neįvykti skreplių pasėlio konversijai po pirmojo gydymo mėnesio padidėjo 39 kartus. Vertinant atsparumą naujiems vaistams nuo TB patvirtintas tik vienas dalinio atsparumo bedakvilinui atvejais, linezolidui ir klofaziminui atsparumo nenustatyta.

Kuo didesnis TB išplitimas plaučiuose ir daugiau RAB skrepliuose prieš pradedant TB gydymą, tuo mažesnė skreplių pasėlio konversijos po pirmojo gydymo mėnesio tikimybė.

Skreplių pasėlio konversija TB sergantiesiems įvyko dažniau, kai prieš TB gydymą CRB nebuvo padidėjęs. Skreplių pasėlio konversijos sąsajų su uždegimo žymenų (CRB, sICAM-1, suPAR) koncentracijomis kraujyje prieš pradedant plaučių TB gydymą nerasta. Sąsajų tarp albumino, vitamino D koncentracijų kraujyje prieš gydymą ir skreplių pasėlio konversijos nerasta.

Po pirmojo TB gydymo mėnesio nustatytos bendro limfocitų skaičiaus ir jų CD8+/CD45RA-/CD27- populiacijos sąsajos su skreplių pasėlio konversijos dažniu. CD4+/CD45RA-/CD27- populiacijos dydis turėjo įtakos skreplių pasėlio konversijai jautrios vaistams TB grupėje. Nustatytas tiesioginis ryšys tarp CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD45RA-/CD27+, CD4+/CD45RA-/CD27-, CD8+/CD45RA-/CD27+, CD8+/CD38-, CD8+/CD38+ T limfocitų populiacijų ir plaučių pažeidimo apimtys, vertinant radiologiškai, bet T limfocitų ir jų populiacijų kiekio pokyčiai neturėjo įtakos TB gydymo baigtims.

PRAKTIŠKOS REKOMENDACIJOS

Šiuo metu Lietuvoje atsparumo naujiems vaistams nuo TB praktiškai nenustatoma, bet, remiantis kitų šalių duomenimis, atsparumas šiems vaistams palaipsniui didėja, todėl tikslinga ir toliau tirti atsparumą šiems vaistams, gydant vaistams atsparią TB.

Svarbiausi veiksniai, leidžiantys prognozuoti skreplių pasėlio konversiją – rentgeninis plaučių pažeidimo išplitimas ir RAB kiekis skrepliuose prieš pradedant TB gydymą.

Mūsų nuomone, Anna P. Ralph ir kolegų pasiūlyta krūtinės ląstos rentgenogramos vertinimo skalė galėtų būti naudinga ir taikoma kasdieninėje klinikinėje praktikoje objektyvizuojant ir stebint radiologinį TB išplitimą ir gydymo veiksmingumą.

Sergantieji plaučių TB turėtų būti skatinami atsisaky-

ti rūkymo ir alkoholio vartojimo, nes šie žalingi įpročiai tiesiogiai susiję su blogesniais gydymo rezultatais.

Uždegiminiai žymenys suPAR, sICAM-1 galimai nenaudingi klinikinėje praktikoje norint prognozuoti skreplių pasėlio konversijos įvykimą po pirmojo TB gydymo mėnesio.

Vertinant TB gydymo rezultatus, nespecifinių T limfocitų populiacijų tyrimas nebuvo naudingas nei bendro limfocitų kiekio matavimas, todėl manytina, kad šie tyrimai greičiausiai nebus naudingi klinikinėje praktikoje. Šiems rezultatams patvirtinti reikėtų atlikti išsamesnius tyrimus su didesnėmis tiriamųjų grupėmis.

STRAIPSNIAI, KURIOSE PASKELBTI DISERTACIJOS REZULTATAI

1. **Musteikienė G, Miliauskas S, Zaveckienė J, Žemaitis M, Vitkauskienė A.** Factors associated with sputum culture conversion in patients with pulmonary tuberculosis. *Medicina (Kaunas)*. 2017; 53(6):386–93.
2. **Musteikienė G, Miliauskas S, Zaveckienė J, Urbonienė D, Vitkauskienė A, Žemaitis M, Naudžiūnas A.** Is analysis of inflammatory biomarkers and lymphocyte populations useful in prediction of tuberculosis treatment outcomes? *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2021; 25:100275.
3. **Kaniga K, Hasan R, Jou R, Vasiliauskienė E, Chuchottaworn C, Ismail N, Metchock B, Miliauskas S, Viet Nhung N, Rodrigues C, Shin S, Simsek H, Smithtikarn S, Le Thi Ngoc A, Boonyasopun J, Kazi M, Kim S, Kamolwat P, Musteikiene G, Sacopon CA, Tahseen S, Vasiliauskaitė L, Wu MH, Vally Omar S.** J Bedaquiline Drug Resistance Emergence Assessment in MDR-TB (DREAM): a 5-Year Prospective In-Vitro Surveillance Study of Bedaquiline and Other Second-Line Drug-Susceptibility Testing in MDR-TB Isolates. *Clin Microbiol*. 2021; JCM0291920.

LITERATŪRA

1. **Weiss B, Chen W, Cook VJ, Johnston JC.** Treatment outcomes from community-based drug resistant tuberculosis treatment programs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(1):1–9.
2. **Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al.** Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013; 42(1):169–79.
3. **Prevention EC for D, regional office for Europe.** C. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2020-2018 data. Stockholm: ECDC; 2020.
4. **Zablockis R, Danila E, Miliauskas S, Malakauskas K, Davidavičienė E, Vasiliauskienė E, et al.** Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Vilnius: Eventas. 2018.
5. **Zumla A, Wallis R, Doherty M, Klein N, Parida S, Olesen O, et al.** Joint TDR/EC expert consultation on biomarkers in tuberculosis: Report of the joint TDR/EC expert consultation to evaluate the potential roles of biomarkers in the management of HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2008.
6. **Wallis R, Johnson J.** Surrogate markers to assess clinical efficacy of new antituberculous drugs. The development of new antituberculosis drugs Hauppauge, NY: Nova Science Publishers. 2006; 95–113.
7. **Fox W, Ellard GA, Mitchison DA.** Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3(10,2):S231–79.
8. **Lienhardt C, Lönnroth K, Menzies D, Balasegaram M, Chakaya J, Cobelens F, et al.** Translational Research for Tuberculosis Elimination: Priorities, Challenges, and Actions. *PLoS Med*. 2016; 13(3):e1001965.
9. **Fox KA, Kirwan DE, Whittington AM, Krishnan N, Rob-**

- ertson BD, Gilman RH, et al.** Platelets regulate pulmonary inflammation and tissue destruction in tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine. Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(2):245–55.
10. **Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff TH.** Tuberculosis biomarkers: from diagnosis to protection. *Infect Dis Rep.* 2016; 8(2):24–32.
 11. **Goletti D, Lee M-R, Wang J-Y, Walter N, Ottenhoff TH.** Update on tuberculosis biomarkers: from correlates of risk, to correlates of active disease and of cure from disease. *Respirology.* 2018; 23(5):455–66.
 12. **Kurbatova EV, Cegielski JP, Lienhardt C, Akksilp R, Bayona J, Becerra MC, et al.** Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(3):201–9.
 13. **Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer T, Parner J, Aaby P, et al.** The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6(8):686–92.
 14. **Schulman H, Niward K, Abate E, Idh J, Axenram P, Bornefall A et al.** Sedimentation rate and suPAR in relation to disease activity and mortality in patients with tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Int J Tuberc Lung Dis.* 2019; 23(11):1155–61.
 15. **Wei Z, Li Y, Wei C, Li Y, Xu H, Wu Y, et al.** The meta-analysis for ideal cytokines to distinguish the latent and active TB infection. *BMC Pulm Med.* 2020; 20(1):1–12.
 16. **Ralph AP, Ardian M, Wiguna A, Maguire GP, Becker NG, Drogumuller G, et al.** A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 2010; 65(10):863–9.
 17. **ECDC.** Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021. ECDC, editor. ECDC; 2021.