

# Mirusiųjų nuo pirmą kartą nustatytos plaučių tuberkuliozės Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje analizė

ANALYSIS OF DEATHS FROM PULMONARY TUBERCULOSIS DIAGNOSED FOR THE FIRST TIME IN THE HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS BRANCH ROMAINIAI TUBERCULOSIS HOSPITAL

GRETA MUSTEIKIENĖ<sup>1</sup>, JURGITA ZAVECKIENĖ<sup>2</sup>, DIANA BARKAUSKIENĖ<sup>1</sup>, SKAIDRIUS MILIAUSKAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LSMU MA Pulmonologijos klinika, <sup>2</sup>LSMU MA Radiologijos klinika

**Santrauka. Įvadas.** Taikant rekomenduojamą jautrios vaistams tuberkuliozės (TB) gydymą, apie 85 proc. atvejų TB gali būti sėkmingai išgydoma. Kai nustatoma daugeliui vaistų atspari TB (DVA–TB), sėkmingos gydymo baigties tikimybė mažesnė. Vis tik nustatyta, kad TB gydymo baigtis gali lemti ne tik atsparumas vaistams, bet ir įvairios kitos priežastys, tokios kaip gretutinės ligos, socialiniai veiksniai arba TB išplitimas. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti, kokie galimi rizikos veiksniai buvo nustatyti ir galėjo turėti įtakos Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje gydomų plaučių TB sergančių pacientų mirčiai. **Metodai.** Šiame tyrime buvo kviečiami dalyvauti visi hospitalizuoti į Romainių TB ligoninę nuo 2016 m. balandžio mėn. iki 2018 m. balandžio mėn. pacientai, kuriems bakteriologiškai patvirtinta plaučių TB, nustatyta pirmą kartą gyvenime, ir kurie neturėjo kitų gretutinių ligų. Prieš pradėdant gydymą, pacientai užpildė Šv. Jurgio ligoninės kvėpavimo klausimyną (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), patikslinta anamnezė, įvertinti žalingi įpročiai ir socialiniai veiksniai, atlikta krūtinės ląstos rentgenograma, iširtos C reaktyviojo baltymo (CRB), albumino, vitamino D koncentracijos kraujyje. Pagal validuotą skalę patyręs gydytojas radiologas apskaičiavo plaučių pažeidimo balus. Tyrime vertintos dvi pacientų grupės: sėkmingai išgydyti ir mirę pacientai. Statistinė analizė atlikta, naudojant „SPSS v.23.0 Statistical Package for the Social Sciences“ (Chicago, IL, JAV). Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai statistinis patikimumas (p) buvo mažiau nei 0,05. **Rezultatai.** Išanalizuoti 107 pacientai: 93 buvo sėkmingai išgydyti, 14 patyrė gydymo nesėkmę (nutrauktas gydymas (7) arba mirtis (7)). Penki mirę pacientai priklausė vaistams jautrios TB, vienas – keliems vaistams atsparios, vienas – DVA–TB grupei. Šeši iš septynių mirusių pacientų mirė per pirmą gydymo mėnesį. Lyginant pacientų grupes, mirusiųjų grupėje nustatyta reikšmingai blogesnė gyvenimo kokybė ir sveikatos vertinimas, vyresnis amžius, didesnė CRB koncentracija kraujyje, didesnis rentgeninis plaučių TB išplitimas; mažesnė albumino, vitamino D koncentracija kraujyje, mažesnis kūno masės indeksas (KMI). **Apibendrinimas.** TB sukeltos mirtys dažniausiai įvyko per pirmąjį gydymo mėnesį. Didelis radiologinis išplitimas, didelė CRB koncentracija, mažas KMI ir maža albumino koncentracija, būdingi mirusių pacientų grupei, gali būti vertinami kaip ilgai nenustatytos ir negydytos TB požymiai.

**Reikšminiai žodžiai:** tuberkuliozė, mirtis, gydymo baigtis, socialiniai veiksniai, SGRQ.

**Summary. Introduction.** With the recommended treatment of drug-susceptible tuberculosis (TB), about 85 percent of TB cases can be successfully treated. When multidrug-resistant TB (MDR–TB) is diagnosed, the likelihood of a successful treatment outcome is lower. However, it has been found that TB treatment outcomes can be determined not only by drug resistance but also by various other factors, such as comorbidities, social factors or the dissemination of TB. **Aim of the study.** To evaluate what possible risk factors have been identified and may have influenced the death of pulmonary TB patients treated in Lithuanian University of Health Sciences hospital Kaunas Clinics Branch Romainiai Tuberculosis Hospital. **Methods.** All patients hospitalized at Romainiai TB Hospital from April 2016 to April 2018, who had been bacteriologically confirmed to have pulmonary TB, were diagnosed for the first time in their life and did not have other comorbidities, were asked to participate in this study. Before starting the treatment, the patients filled out the St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ), the anamnesis was revised to assess addictions and social factors, a chest x-ray was performed, and the concentrations of C-reactive protein (CRP), albumin, and vitamin D was examined. An X-ray score was calculated according to a validated scale by an experienced radiologist. In the course of the study, two groups of patients were evaluated: successfully treated and dead patients. Statistical

# Moksliniai darbai ir apžvalgos

analysis was performed using “SPSS v.23.0 Statistical Package for the Social Sciences” (Chicago, IL, USA). The results were considered statistically significant when the statistical reliability ( $p$ ) was  $< 0.05$ . **Results.** 107 patients were analysed: 93 were successfully treated, and 14 had treatment failure (discontinuation of treatment (7) or death (7)). Five dead patients belonged to the drug-susceptible TB group, 1 was poly-drug resistant, and 1 – MDR-TB. Six of the seven patients who died had died within the first month of treatment. Comparing patient groups, significantly worse quality of life and health self-assessment, older age, CRP concentration, X-ray score, lower blood albumin and vitamin D concentrations, lower body mass index (BMI) were found in the deceased group. **Conclusions.** In-hospital deaths from TB mostly occurred within the first month of treatment. High radiologic spread, low BMI, high CRP and low albumin concentrations in these patients can be seen as signs of prolonged undiagnosed and untreated TB.

**Keywords:** tuberculosis, death, treatment outcomes, social factors, SGRQ.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1161>

## IVADAS

Remiantis tyrimų duomenimis, maždaug ketvirtadalis pasaulio populiacijos yra infekuoti *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Iki COVID-19 pandemijos, tuberkuliozė (TB) buvo pagrindinė mirties priežastis pasaulyje tarp infekcijų, sukeliama vieno infekcijos sukėlėjo, ir nusileido tik žmogaus imuniteto deficito viruso (ŽIV) infekcijai [2]. Neskiriant gydymo, mirtingumas nuo TB gali siekti 70 proc. per 10 metų, kai skrepliuose randama rūgščiai atsparių bakterijų (RAB), ir 20 proc. tuo atveju, kai plaučių TB patvirtinama tik išauginus tuberkuliozės mikobakterijas (TM) skreplių pasėlyje (bet nesant teigiamos mikroskopijos) [3]. Taikant šiuo metu rekomenduojamą 4–6 mėn. trukmės jautrios vaistams TB gydymą, apie 85 proc. atvejų TB gali būti sėkmingai išgydoma [2]. Kai nustatoma daugeliui vaistų atspari TB (DVA–TB), sėkmingos gydymo baigties tikimybė tampa mažesnė: remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis [4], pasaulyje maždaug 15 proc. suaugusiųjų, kuriems nustatyta DVA–TB, miršta gydymo metu, 21 proc. gydymo baigtis lieka neaiški ir tik 56 proc. pabaigia gydymą arba yra išgydomi. Remiantis literatūros šaltiniais, plaučių TB gydymo baigtis ir ligos mirtingumą gali sąlygoti ne tik atsparumas vaistams, bet ir kitos priežastys, tokios kaip ŽIV infekcija [5, 6], nepakankama mityba [6, 7], mažas kūno masės indeksas (KMI) [8], cukrinis diabetas [6], kai skrepliuose randamos RAB [6, 8, 9], didelis radiologinis TB išplitimas [7], pakartotinis TB gydymas [6], vyresnis amžius [6, 10], vyriškoji lytis [11], moteriškoji lytis [12], žemas išsilavinimas [11], alkoholio vartojimas [13], maža albumino koncentracija kraujyje [14]. Iki šiol nėra atlikta tyrimų, išsamiau analizuojančių TB sukeltą mirtį Lietuvoje. Šiame tyrime siekiama įvertinti, kokie galimi rizikos veiksniai buvo nustatyti ir galėjo turėti įtakos Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje gydomų pacientų mirtingumui.

## TYRIMO METODAI

Tyrimas vykdytas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos

klinikoje, gavus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Regioninio biomedicininų tyrimų Etikos komiteto leidimą (Nr. BE-2-11 2015.10.09) ir Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimą (Nr. 2R-6540 (2.6-1.), 2015 m. lapkričio mėn. 10 d.). Tyrimas buvo prospektyvusis. Visi tyrime dalyvavę pacientai buvo tiriami ir gydomi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje. Į tyrimą įtraukti tik informuoto asmens sutikimo formą pasirašę tiriamieji. Tyrimas atliktas, remiantis Helsinkio deklaracijos principais.

Tyrime dalyvauti buvo prašoma visų pacientų, hospitalizuotų į Romainių tuberkuliozės ligoninę nuo 2016 m. balandžio mėn. iki 2018 m. balandžio mėn., atitinkančių įtraukimo kriterijus ir neturinčių neįtraukimo kriterijų. Vėliau pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: gydymo metu mirę pacientai ir sėkmingai išgydyti pacientai. Išsamiau analizuoti pradiniai mirusių pacientų duomenys. Pacientai, kuriems nustatyta TB, buvo gydomi stacionare ne mažiau nei 1 mėn., užtikrinant tiesiogiai stebimą gydymą. Tiriamieji turėjo atitikti šiuos kriterijus: 18–90 metų amžiaus vyrai ir moterys, kuriems skreplių mikroskopijos tyrimu įtarta arba skreplių pasėlio tyrimu pirmą kartą gyvenime patvirtinta plaučių TB. Į tyrimą neįtraukti šie pacientai: nėščiosios arba krūtimi maitinančios moterys, autoimuninėmis ligomis sergantys asmenys, taip pat asmenys, kuriems penkerių metų laikotarpiu diagnozuota onkologinė liga, sergantys kitomis sunkiomis psichinės ir (arba) vidaus organų ligomis ir būklėmis, kurios gali paveikti imuninių žymenų koncentracijas arba, tyrėjo nuomone, yra neįtraukimo kriterijus. Iš tyrimo pašalinti pacientai, skreplių pasėlio metodu nustačius atipinę mikobakteriozę ar gydymo metu nustačius gretutines ligas, kurios aprašytos neįtraukimo kriterijuose. Tiriamųjų dalyvavimo tyrime trukmė buvo vieneri metai arba iki gydymo pabaigos.

Po informuoto asmens sutikimo formos pasirašymo, prieš pradėdant gydymą, pacientui pateiktas užpildyti Šv. Jurgio ligoninės kvėpavimo klausimynas (angl. *St. George respiratory questionnaire*, SGRQ), patikslinta anamnezė, įvertinant rūkymą, alkoholio vartojimą,

socialinius veiksnius (gyvenamoji vieta (miestas arba kaimas), šeiminei padėtis, užsiėmimas (dirbantis arba nedirbantis), išsilavinimas, lytis, amžius), atlikta krūtinės ląstos rentgenograma, paimta kraujo iš periferinės venos ir ištirtos CRB, albumino, vitamino D koncentracijos. Praėjus 1 mėn. po gydymo pradžios, kartota skreplių mikroskopija dėl RAB, skreplių pasėlis dėl TM, paimta kraujo iš periferinės venos, ištirta CRB koncentracija. Toliau besigydančys pacientai po 5 mėn. tirti pagal patvirtintą protokolą, kuris išsamiau neaprašomas, nes šiame straipsnyje analizuojami pacientai mirė iki penkto gydymo mėnesio. Šie pacientai taip pat dalyvavo anksčiau publikuotuose tyrimuose, kur vertinta skreplių pasėlio konversija [28, 38].

Šiame tyrime naudota krūtinės ląstos rentgenogramos skalė – skaitine reikšme (nuo 0 iki 140) įvertintas TB sukeltas plaučių pažeidimas. Šis metodas aprašytas 2010 m. Ralph ir kt. [15, 17]. Skaitinė skalės reikšmė apskaičiuojama pagal tokią formulę: TB pažeista plaučių dalis (proc.) + 40 (jei nustatoma kavitacija).

Atskirai nuo SGRQ skalės rezultatų vertintas ir pirmo SGRQ klausimo atsakymas, kai pacientas pats įvertina savo sveikatos būklę 5 balų skale nuo 1 (labai gera) iki 5 (labai bloga).

Skreplių mikroskopija dėl RAB buvo atliekama dviem etapais pagal laboratorijoje patvirtintą metodiką: iš pradžių mėginys buvo dažomas fluorescencijos metodu, po to, jei mėginyje matomas būdingas švytėjimas, – Cylio-Nielsenio metodu. Rezultatai buvo pateikiami remiantis PSO bei Tarptautinės sąjungos prieš tuberkulozę 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 diagnozės nustatymo metu laboratorijoje naudotos skystosios terpės. Atmetus bakterijų užteršimą pašaline terpe, jos identifikuotos, fenotipiniais metodais nustatytas *M. tuberculosis* komplekso bakterijų jautrumas prieš tuberkulioziniam vaistams.

Rūkymo pakmečių skaičius suskaičiuotas remiantis paciento apklausa: surūkomas cigarečių pakelių skaičius per dieną padaugintas iš rūkymo metų skaičiaus ir pateiktas gauta skaitine išraiška.

Statistinė analizė atlikta, naudojant „SPSS v.23.0 Statistical Package for the Social Sciences“ (Chicago, IL, JAV). Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Normaliojo skirstinio netenkinantys duomenys pateikti kaip mediana ir interkvartilinis intervalas. Kategoriniai kintamieji lyginti, taikant Pearson  $\chi^2$  testą, tolydieji kintamieji – naudojant Mann-Whitney U-testą. Dvireikšmė logistinė regresija naudota su dichotominiais kintamaisiais. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai statistinis patikimumas (p) buvo < 0,05.

## REZULTATAI

Į tyrimą įtraukta 113 pacientų. Penki vėliau iš tyrimo pašalinti (trys – nustačius ŽIV infekciją, du – skreplių pasėlyje identifikavus atipines mikobakterijas). Vienas pacientas atsisakė toliau dalyvauti po pirmo vizito dėl asmeninių priežasčių. Išanalizuoti 107 pacientai: 62 nustatyta vaistams jautri TB, 14 – mono- arba keliems vaistams atspari TB, 31 – DVA–TB. Vertinta pacientų gydymo sėkmė: 93 pacientai buvo sėkmingai išgydyti, 14 patyrė gydymo nesėkmę (nutrauktas gydymas (7) arba mirtis (7)). Visų mirusių pacientų mirtis buvo vertinta, kaip sukelta TB.

Penki mirę pacientai priklausė vaistams jautrios TB grupei, vienas – keliems vaistams atsparios (nu-

1 lentelė. Mirusiųjų pacientų charakteristika

Mirė per pirmą gydymo mėn.	Lytis	Amžius, m.	Sveikatos vertinimas, atvykus	RAB kiekis skrepliuose	Rentgeno skalė	Rūkymo pakmečių skaičius	Alkoholio vartojimo dažnis	KMI, kg/m <sup>2</sup>	CRB, mg/l	Albumino koncentracija, g/l	Šeiminė padėtis	Dirbant ar bedarbis	TM jautrumas	Gyvenamoji vieta
Taip	Vyras	48	5	2+	–	40	2–4 k./mėn.	15,0	179	23	Su šeima	Bedarbis	Jautri	Miestas
Taip	Vyras	52	5	3+	138	35	2–3 k./sav.	17,9	277	22	Vienišas	Bedarbis	Poli-vaistams atspari	Miestas
Taip	Vyras	56	4	3+	105	25	2–3 k./sav.	24,6	192	23	Vienišas	Bedarbis	Jautri	Kaimas
Taip	Moteris	60	5	3+	140	0	Nevartoja	16,8	119	20	Vieniša	Bedarbis	Jautri	Kaimas
Ne	Vyras	57	4	3+	138	25	2–3 k./sav.	19,6	128	25	Vienišas	Bedarbis	Jautri	Kaimas
Taip	Vyras	60	5	3+	133	20	2–3 k./sav.	16,2	165	18	Vienišas	Bedarbis	Jautri	Kaimas
Taip	Vyras	53	5	2+	–	0	2–3 k./sav.	19,1	216	21	Vienišas	Bedarbis	DVA–TB	Kaimas

RAB – rūgščiai atsparios bakterijos; KMI – kūno masės indeksas; TM – tuberkuliozės mikobakterijos; DVA–TB – daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė. Lentelėje nurodyti veiksniai išmatuoti prieš pradėdamas gydymą.

# Moksliniai darbai ir apžvalgos

statytas atsparumas etambutoliui, pirazinamidui, izoniazidui, streptomycinui), vienas – DVA–TB. Šeši iš septynių mirusių pacientų mirė per pirmą gydymo mėnesį. Mirusiųjų pacientų išsamesnė charakteristika pateikiama 1 lentelėje. Iš visų tirtų pacientų mirė 6,5 proc.

Atskirai pateikti duomenys apie mirusių ir pasveikusių pacientų grupes. Septyni pacientai, nutraukę gydymą, iš šios analizės pašalinti. Duomenys nelyginti statistiškai dėl didelių atvejų skaičiaus skirtumų tarp grupių.

## DISKUSIJA

Šiame straipsnyje publikuojama tik dalis su šiais tiriamaisiais atlikto tyrimo rezultatų. Pagrindiniai tyrimo uždaviniai buvo susiję su įvertinimu veiksnių, sąlygojančių skreplių pasėlio konversiją pacientams, sergantiems plaučių TB, kuri nustatyta pirmą kartą gyvenime [15, 16]. Todėl į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie TB susirgo pakartotinai, taip pat tie, kurie turėjo gretutinių ligų (tarp jų ir cukrinis diabetas, ŽIV infekcija). Remiantis kitose šalyse atliktais tyrimais [5, 6], jau pastebėta, kad šios būklės turi įtakos mirtingumui nuo TB, tačiau mūsų tyrime šių veiksnių įtaka negalėjo būti įvertinta.

Kaip rodo mūsų tyrimo rezultatai, gydymo nuo plaučių TB metu mirę pacientai, prieš pradėdami gydymą, blogai vertino savo sveikatos būklę, jiems nustatytas didesnis radiologinis TB išplitimas plaučiuose, didelė CRB ir maža albumino koncentracijos kraujyje. TB gydymo metu bendrą sveikatos būklę tyrimų tikslais dažniausiai renkama matuoti, naudojant vieną iš gyvenimo kokybės klausimynų. Remiantis 2019 m. publikuota sistemine analize [16, 18], gyvenimo kokybei TB gydymo metu vertinti dažniausiai pasirenkamas SF-36 gyvenimo kokybės klausimynas, nors SGRQ taip pat naudojamas. Šių tyrimų metu pastebėta, kad, sergant TB, gyvenimo kokybė sumažėja [17, 19], tačiau medicininėje literatūroje pavyko rasti tik vieną tyrimą, kurio metu vertinta gyvenimo kokybės įtaka mirčiai gydymo nuo TB metu [18, 20]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad pacientų, kuriems nustatyta blogesnė gyvenimo kokybė, mirdavo daugiau, nei tų, kurių gyvenimo kokybė buvo geresnė. Kito tyrimo metu [19, 21], siekiant prognozuoti mirties nuo TB tikimybę, sudarytas prognozavimo modelis, į kurį įtraukti penki požymiai: hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas, amžius nuo 50 metų, abipusis plaučių pažeidimas, sunkios gretutinės ligos (ŽIV infekcija, cukrinis diabetas, kepenų nepakankamumas, širdies nepakankamumas

**2 lentelė. Tirtų veiksnių pasiskirstymas pasveikusių ir gydymo metu mirusių pacientų grupėse**

Veiksnys	Pasveikę pacientai (n = 93)	Mirę pacientai (n = 7)
Sveikatos vertinimas, atvykus (1–5 balų skale)	3 [2–3]	5 [4–5]
SGRQ skalė	27,53 [15,28–46,43]	60,87 [58,35–68,71]
Amžius	43 [35,5–53,5]	56 [52–60]
Rūkymo pakmečių skaičius	10 [5–25]	25 [0–35]
RAB kiekis skrepliuose	1+ [pavieniai – 3+]	3+ [2+–3+]
CRB, mg/l	19,08 [4,88–72,59]	179 [128,35–215,58]
Albumino koncentracija, g/l	37,5 [34–41]	22 [20–23]
Rentgeno skalė	70 [40–102,5]	138,33 [119,17–139,17]
Vitamino D koncentracija, nmol/l	40,4 [30,3–57,9]	28 [20,1–40,3]
KMI, kg/m <sup>2</sup>	21,85 [19,94–24,55]	17,99 [16,18–19,59]
Gyvenamoji vieta (miestas / kaimas)	45 / 47	2 / 5
Šeiminė padėtis (su šeima / vienišas)	44 / 49	1 / 6
Dirbantis / bedarbis	48 / 45	0 / 7
Išsilavinimas (vidurinis ar žemesnis / aukštesnis)	52 / 41	5 / 2

SGRQ – Šv. Jurgio ligoninės kvėpavimo klausimynas; RAB – rūgščiai atsparios bakterijos; KMI – kūno masės indeksas; CRB – C reaktyvusis baltymas. Visi veiksniai išmatuoti prieš gydymą. Kiekybiniai kintamieji pateikiami kaip mediana [interkvartilinis plotas], nes nėra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį. \* Mann-Whitney; # Pearson  $\chi^2$ .

ir lėtinės kvėpavimo sistemos ligos) bei mažesnis nei 120 mg/l hemoglobino kiekis. Vertinant mirties nuo TB tikimybę, didžiausias šansų santykis šiame tyrime nustatytas hipokseminio kvėpavimo nepakankamumo požymiui. Deja, negalime tiesiogiai palyginti šio ir mūsų tyrimo rezultatų, nes mūsų tyrimo metu nebuvo renkami duomenys apie objektyvius paciento apžiūros požymius arba arterinio kraujo dujų tyrimo rezultatus. Vis tik, galbūt galima daryti prielaidą, kad, esant hipokseminiam kvėpavimo nepakankamumui, pacientai turėtų blogiau įvertinti savo sveikatos būklę, nei tie, kurie nejaučia kvėpavimo nepakankamumo simptomų. SGRQ klausimai daugiausia orientuoti į fizinius simptomus, kurie galimi sergant kvėpavimo sistemos ligomis [20, 22]. Kadangi mūsų tyrimo metu tirti pacientai neturėjo kitų gretutinių ligų, galima manyti, kad gyvenimo kokybės blogėjimą sąlygojo plaučių TB.

Žinoma, kad pacientai, kuriems krūtinės ląstos rentgenogramoje nustatoma kavitacija, turi didesnę TM kiekį plaučiuose, jiems greičiau nustatomas TM augimas skreplių pasėliuose [21, 23] ir vėliau nustatoma skreplių pasėlio konversija [22–25]. Farmakokinetiniuose tyrimuose nustatyta, jog prieštuberkulioziniai vaistai neoptimaliai išsiskverbia į TB kavernas [24, 26], kuriose paprastai ir nustatoma didžiausia TM koncentracija. Tyrimo metu pavyko rasti tik vieną

validuotą krūtinės ląstos rentgenogramos skalę, skirtą TB gydymo stebėsenai [15, 17]. Ši Ralph ir kt. aprašyta skalė yra reikšmingai susijusi su pradiniu mikrobakterijų kiekiu skreplių mikroskopijoje [15, 17]. Daugelyje kitų tyrimų, kurių metu vertinamas plaučių pažeidimo išplitimas, sergant plaučių TB, vis tik naudojami kiti metodai (pavyzdžiui, kavitacijos buvimas arba nebuvimas [25, 27], vienpusis arba abipusis plaučių pažeidimas [19, 21]), todėl sudėtinga palyginti tyrimų rezultatus. Tačiau, netgi naudojant skirtingus metodus įvertinti krūtinės ląstos rentgenogramas, pastebima, kad mirusiųjų nuo TB pacientų grupei būdingas didesnis radiologinis TB išplitimas [22, 28].

Anksčiau publikuotuose tyrimuose pastebėta, kad RAB kiekis skreplių mikroskopijoje, prieš pradedant TB gydymą, gali padėti prognozuoti skreplių pasėlio konversiją [15, 27–29], taip pat didesnis RAB kiekis susijęs su didesniu mirtingumu nuo TB [6, 8]. Ir radiologinis išplitimas, ir didelis RAB kiekis skrepliuose yra išplitusios, sunkios TB infekcijos požymis, taigi šiems pacientams rečiau arba vėliau įvyksta skreplių pasėlio konversija, nustatomos blogesnės gydymo baigtys. Kituose tyrimuose taip pat pastebėta, kad mirtys nuo TB dažniausiai registruojamos pirmaisiais gydymo mėnesiais [6, 8, 12, 30], o tai taip pat siejama su išplitusia TB liga. Žinoma, kad didesnis radiologinis išplitimas, didesnis RAB kiekis skrepliuose, blogesnė sveikatos būklė įprastai rodo ilgesnį laiką užtrukusią ligą. Šie požymiai leidžia daryti prielaidą, kad mirę pacientai ilgiau dėsė kreiptis į gydytoją, TB buvo nustatyta vėliau. Vertinant per mažą KMI, albumino stygių ir nepakankamą mitybą TB atveju, išlieka klausimas, kas nutinka pirmiau: ar šie veiksniai yra TB rizikos veiksniai, ar aktyvios TB požymiai [30–32]. Yra tyrimų, kurių metu nustatyta, kad TB pacientai su per mažu KMI turėjo labiausiai radiologiškai išplitusią plaučių TB, jiems ilgiau truko pasėlio konversija ir buvo didesnė gydymo nesėkmės arba mirties tikimybė [25, 27, 32, 33]. Kadangi svorio kritimas yra vienas iš pagrindinių aktyvios TB ligos simptomų, šis simptomas taip pat gali rodyti, kad TB nustatyta vėlai.

CRB – vienas daugiausia tyrinėtų uždegiminių žymenų, esant aktyviai plaučių TB. Žinoma, kad didelis CRB kiekis siejamas su labiau išreikšta kavitacija plaučiuose ir plaučių funkcijos sutrikimu [33–35], vėlyvesne skreplių pasėlio konversija [36, 37]. Mūsų anksčiau atlikto tyrimo metu [16] nustatyta, kad įvykusios ir neįvykusios skreplių pasėlio konversijos grupėse nustatytas reikšmingas skirtumas tarp CRB koncentracijų, nors CRB ir nebuvo naudingas, prognozuojant konversiją. Panašios tendencijos galėtų būti pastebimos ir vertinant mirtį nuo TB: visiems mirusiems pacientams nustatytas žymiai (> 100 mg/l) padidėjęs CRB.

Yra tyrimų, teigiančių, kad sergantiesiems TB dažniau nei bendrajai populiacijai nustatomas vitamino D deficitas [39], tačiau išlieka diskusinis klausimas, ar tikslinga TB pacientams tirti vitamino D koncentraciją, nes, nepaisant aprašytų imunomoduliuojamųjų vitamino D sąvybių [40], skiriant vitamino D papildus pacientams, sergantiems TB, ne visada pasireiškia teigiamas poveikis [41]. Kita vertus, nustatyta, kad pacientai, turėję didesnę vitamino D koncentraciją kraujo plazmoje, greičiau priaugo svorio gydymo metu [42].

Lietuvos TB registro duomenimis, 2020 m. tarp visų TB pacientų, 65,3 proc. buvo rūkantys [43]. Žinoma, kad tabako rūkymas yra TB rizikos veiksnys [23, 44], kai kuriuose tyrimuose susietas su pertekliniu uždegiminiu atsaku, sunkesne TB eiga ir mirtimi [45, 46].

Tyrimo metu taip pat vertinome įvairius socialinius veiksnius. Klinikinėje praktikoje pastebima ir mokslinėje literatūroje diskutuojama, kad TB gydymo sėkmei gali turėti įtakos socialiniai veiksniai. Gydymas negalės būti sėkmingai pabaigtas, jei pacientas dėl kokių nors socialinių veiksnių gydymą nutrauks, arba TB gali būti nustatoma per vėlai, jei pacientas nesikreips pagalbos laiku. Nors Lietuvoje sudarytos sąlygos gydytis TB net ir neturint sveikatos draudimo (gydymas ir vaistai nemokami), iš duomenų, pateiktų 1 lentelėje, galima pastebėti, kad gydymo metu mirę pacientai galimai į gydymo įstaigas kreipėsi, kai TB jau buvo išplitusi (didelis RAB kiekis skrepliuose, dideli rentgeno skalės įverčiai, įprastai per žemas KMI, „blogai“ arba „labai blogai“ vertinama sveikatos būklė). Vertinant 1 lentelėje pateiktas pacientų charakteristikas, nustatyta, kad visi pacientai buvo bedarbiai, tik vienas nebuvo vienišas, dauguma gyveno kaime ir gausiai vartojo alkoholį – tai, galbūt, galėjo prisidėti prie nepakankamų pacientų socialinių ryšių ir postūmio kreiptis pagalbos laiku.

Vienas didžiausių mūsų tyrimo ribotumų – maža mirusiųjų pacientų grupė. Mirštamumui nuo TB mažėjant, būtų tikslinga vertinti ilgesnio nei dvejų metų laikotarpio duomenis.

## IŠVADOS

TB sukeltos mirtys Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje dažniausiai įvyko per pirmąjį gydymo mėnesį, daugiausia TB buvo jau išplitusi ir sunki. Mirusiųjų pacientų grupei buvo būdinga: didelis radiologinis išplitimas ir didelis CRB kiekis, mažas KMI bei maža albumino koncentracija. Šie požymiai gali būti vertinami kaip ilgai nenustatytos ir negydytos TB požymiai. Nesavalaikiškas kreipimasis į medicinos įstaigas galėjo lemti nepalankūs socialiniai veiksniai.

*Gauta 2023 02 09  
Priimta 2023 03 12*

# Moksliniai darbai ir apžvalgos

## LITERATŪRA

1. **Houben RM, Dodd PJ.** The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
3. **Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ.** Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One.* 2011;6(4):e17601.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. World Health Organization, Geneva; 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714>.
5. **Chingonzoh R, Manesen MR, Madlavu MJ, Sopiseka N, Nokwe M, Emwerem M, et al.** Risk factors for mortality among adults registered on the routine drug resistant tuberculosis reporting database in the Eastern Cape Province, South Africa, 2011 to 2013. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202469.
6. **Heunis JC, Kigozi NG, Chikobvu P, Botha S, van Rensburg H.** Risk factors for mortality in TB patients: a 10-year electronic record review in a South African province. *BMC Public Health.* 2017;17(1):1–7.
7. **Singla R, Raghu B, Gupta A, Caminero J, Sethi P, Tayal D, et al.** Risk factors for early mortality in patients with pulmonary tuberculosis admitted to the emergency room. *Pulmonology.* 2021;27(1):35–42.
8. **Min J, Kim JS, Kim HW, Shin AY, Koo H-K, Lee S-S, et al.** Clinical profiles of early and tuberculosis-related mortality in South Korea between 2015 and 2017: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1–10.
9. **Alemu A, Bitew ZW, Worku T, Gamtesa DF, Alebel A.** Predictors of mortality in patients with drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253848.
10. **Belachew T, Yaheya S, Tilahun N, Gebrie E, Seid R, Nega T, et al.** Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcome and associated factors at the university of Gondar comprehensive specialized hospital: a ten-year retrospective study. *Infect Drug Resist.* 2022;15:2891.
11. **De Sousa Viana PV, Paiva NS, Villela DAM, Bastos LS, de Souza Bierrenbach AL, Basta PC.** Factors associated with death in patients with tuberculosis in Brazil: survival analysis with competitive risks. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240090.
12. **Abdullahi OA, Ngari MM, Sanga D, Katana G, Willetts A.** Mortality during treatment for tuberculosis; a review of surveillance data in a rural county in Kenya. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219191.
13. **Dos Santos DT, Arroyo LH, Alves YM, Alves LS, Berra TZ, Crispim J de A, et al.** Survival time among patients who were diagnosed with tuberculosis, the precocious deaths and associated factors in southern Brazil. *Trop Med Health.* 2021;49(1):1–14.
14. **Wang J-L, Yin Q-Y, Han C, Liu F-L, Wang M-S.** Risk factors for death in tuberculosis patients requiring ICU care. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e22.
15. **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.
16. **Aggarwal AN.** Quality of life with tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2019;17:100121.
17. **Kastien-Hilka T, Rosenkranz B, Sinanovic E, Bennett B, Schwenkgenks M.** Health-related quality of life in South African patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2017;12(4):e0174605.
18. **Datta S, Gilman RH, Montoya R, Cruz LQ, Valencia T, Huff D, et al.** Quality of life, tuberculosis and treatment outcome; a case-control and nested cohort study. *Eur Respir J.* 2020;56(2):1900495.
19. **Bastos HN, Osório NS, Castro AG, Ramos A, Carvalho T, Meira L, et al.** A prediction rule to stratify mortality risk of patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162797.
20. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [Internet]. Available at: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php>
21. **Perrin F, Woodward N, Phillips P, McHugh T, Nunn A, Lipman M, et al.** Radiological cavitation, sputum mycobacterial load and treatment response in pulmonary tuberculosis. *The International journal of tuberculosis and lung disease.* *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(12):1596–602.
22. **Hernandez-Romieu AC, Little BP, Bernheim A, Schechter MC, Ray SM, Bizune D, et al.** Increasing number and volume of cavitory lesions on chest computed tomography are associated with prolonged time to culture conversion in pulmonary tuberculosis. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(6):ofz232.
23. **Visser ME, Stead MC, Walzl G, Warren R, Schomaker M, Grewal HM, et al.** Baseline predictors of sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis: importance of cavities, smoking, time to detection and W-Beijing genotype. *PLoS One.* 2012;7(1):e29588.
24. **Kjellsson MC, Via LE, Goh A, Weiner D, Low KM, Kern S, et al.** Pharmacokinetic evaluation of the penetration of antituberculous agents in rabbit pulmonary lesions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(1):446–57.
25. **Murthy S, Chatterjee F, Crook A, Dawson R, Mendel C, Murphy M, et al.** Pretreatment chest x-ray severity and its relation to bacterial burden in smear positive pulmonary tuberculosis. *BMC medicine.* *BMC Med.* 2018;16(1):1–11.
26. **Elhidsi M, Rasmin M.** In-hospital mortality of pulmonary tuberculosis with acute respiratory failure and related clinical risk factors. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021;23:100236.
27. **Mesquita ED, Gil-Santana L, Ramalho D, Tonomura E, Silva EC, Oliveira MM, et al.** Associations between systemic inflammation, mycobacterial loads in sputum and radiological improvement after treatment initiation in pulmonary TB patients from Brazil: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):368.
28. **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.
29. **Avoi R, Liaw YC.** Tuberculosis death epidemiology and its associated risk factors in Sabah, Malaysia. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(18):9740.
30. **Matos E, Moreira Lemos A.** Association between serum albumin levels and in-hospital deaths due to tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(12):1360–6.
31. **Shaviya N, Budambula V, Webale MK, Were T.** Circulating interferon-gamma levels are associated with low body weight in newly diagnosed Kenyan non-substance using tuberculosis individuals. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2016;2016: 9415364.
32. **Assemie MA, Alene M, Petručka P, Leshargie CT, Ketema DB.** Time to sputum culture conversion and its associated factors among multidrug-resistant tuberculosis patients in Eastern Africa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;98:230–6.
33. **Plit M, Anderson R, Van Rensburg C, Page-Shipp L, Blott J, Fresen J, et al.** Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 1998;12(2):351–6.
34. **Rao S, Bernhardt V.** Serum C-reactive protein in pulmonary tuberculosis: correlation with bacteriological load and extent of disease. *Infect Dis Clin Pract.* 2009;17(5):314–6.
35. **Shaikh MK, Samo JA, Devrajani BR, Shah SZA, Shaikh S, Shaikh I.** C-reactive protein in patients with pulmonary tuberculosis. *World Appl Sci J.* 2012;17(2):140–4.
36. **Siawaya JFD, Bapela NB, Ronacher K, Veenstra H, Kidd M, Gie R, et al.** Immune parameters as markers of tuberculosis extent of disease and early prediction of anti-tuberculosis chemotherapy response. *J Infect.* 2008;56(5):340–7.
37. **Dominguez-Castellano A, Muniain M, Rodriguez-Bano J, Garcia M, Rios M, Galvez J, et al.** Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(5):432–8.
38. **Musteikienė G, Miliauskas S, Zaveckienė J, Urbonienė D, Vitkauskienė A, Žemaitis M, et al.** Is analysis of inflammatory biomarkers and lymphocyte subpopulations useful in prediction of tuberculosis treatment outcomes? *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021;25:100275.

39. **Nnoaham KE, Clarke A.** Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37(1):113–9.
40. **Coussens AK, Martineau AR, Wilkinson RJ.** Anti-inflammatory and antimicrobial actions of vitamin D in combating TB/HIV. *Scientifica (Cairo).* 2014;2014.
41. **Tukvadze N, Sanikidze E, Kipiani M, Hebbar G, Easley KA, Shenvi N, et al.** High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(5):1059–69.
42. **Ralph AP, Ali MRSR, William T, Piera K, Parameswaran U, Bird E, et al.** Vitamin D and activated vitamin D in tuberculosis in equatorial Malaysia: a prospective clinical study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1–11.
43. **Davidavičienė E.** Tuberkuliozės epidemiologija ir gydymo ypatumai Lietuvoje ir pasaulyje. Konferencijos, vykusios 2021 03 24, medžiaga.
44. **Mahishale V, Patil B, Lolly M, Eti A, Khan S.** Prevalence of smoking and its impact on treatment outcomes in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients: a hospital-based prospective study. *Chonnam Med J.* 2015;51(2):86–90.
45. **Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR.** Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(4):335–42.
46. **Lin H-H, Ezzati M, Murray M.** Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2007;4(1):e20.
47. **Tuberculosis. Key facts [Internet].** [cited 2023 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.