

Tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo naujienos

NEW ADVANCEMENTS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUBERCULOSIS

GRETA MUSTEIKIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Nors diagnostikos ir gydymo srityje padaryta didelė pažanga, tuberkuliozė (TB) vis dar išlieka viena pavojingiausių infekcinių ligų pasaulyje. Straipsnyje apžvelgiamos naujausios TB diagnostikos ir gydymo tendencijos, remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) rekomendacijomis bei klinikiniais tyrimais. Tradiciniai fenotipiniai diagnostikos metodai tebėra svarbūs, tačiau jų ribotumai skatina naujus, greitesnius ir tikslesnius diagnostikos metodus: molekulinis metodus, viso *Mycobacterium tuberculosis* genomo sekoskaitą, omikos technologijas arba dirbtinio intelekto taikymą analizuojant krūtinės ląstos rentgenogramas. TB gydymo srityje taip pat fiksuojami reikšmingi pokyčiai. Atnaujintose gydymo rekomendacijose pabrėžiami ne tik nauji gydymo režimai, bet ir socialinių bei skaitmeninių priemonių taikymas, siekiant pagerinti gydymo laikymąsi.

Reikšminiai žodžiai: tuberkuliozė, molekuliniai metodai, omika, CRISPR, viso genomo sekoskaita.

Summary. Despite the advances in diagnosis and treatment of tuberculosis (TB), it remains one of the most dangerous infectious diseases in the world. This article reviews the latest trends in TB diagnosis and treatment, based on the recommendations of the World Health Organization (WHO) and clinical trials. Although traditional phenotypic diagnostic methods remain important, to overcome the limitations of traditional diagnostics, new, faster, and more accurate methods are emerging, such as molecular methods, whole-genome sequencing of *M. tuberculosis*, “-omics” technologies, or artificial intelligence in the analysis of chest radiographs. Important developments have also occurred in the field of TB treatment. The updated treatment recommendations emphasize not only new treatment regimens, but also the use of social and digital tools to improve treatment adherence.

Keywords: tuberculosis, molecular methods, omics, CRISPR, whole genome sequencing.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1885>

IVADAS

Nors tuberkuliozės (TB) diagnostikos ir gydymo srityje vyksta teigiami pokyčiai, TB išlieka viena svarbiausių visuomenės sveikatos problemų pasaulyje. Pasibaigus koronaviruso ligos 2019 (COVID-19) pandemijai, TB vėl tapo dažniausia mirtina infekcine liga: 2023 m. pasaulyje ja susirgo 10,8 mln. žmonių, o nuo šios ligos mirė 1,25 mln. gyventojų [1]. Lietuvoje, nacionalinio TB registro duomenimis, sergamumas TB šiek tiek mažėja – 2024 m. buvo 22,52 atvejai 100 000 gyventojų, tačiau vis dar išlieka iššūkių dėl santykinai didelio vaistams atsparios TB paplitimo, palyginti su kitomis Europos regiono šalimis [2]. Šiame straipsnyje apžvelgiamos svarbiausios TB diagnostikos ir gydymo naujovės, remiantis naujausiomis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) rekomendacijomis ir klinikinių tyrimų rezultatais. Straipsnyje nenagrinėjamos latentinės TB infekcijos bei vaikų TB gydymo aktualijos.

NAUJOS TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS GALIMYBĖS

Per pastarąjį dešimtmetį TB diagnostikos srityje įvyko reikšmingas technologinis šuolis, leidžiantis ne tik greičiau, bet ir tiksliau nustatyti ligą bei jos atsparumo

vaistams profilį. Šalia daugelį dešimtmečių taikomų fenotipinės diagnostikos metodų (mikroskopijos, pasėlio) klinikinėje praktikoje pradėti naudoti nauji molekuliniai metodai, transkriptominiai, proteominiai ir metabolominiai parašai, viso genomo sekoskaita, klasteriniais reguliariai išdėstytais trumpais palindrominiais pasikartojimais (angl. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, CRISPR) pagrįstos technologijos, dirbtinio intelekto algoritmai, padedantys vertinti krūtinės ląstos rentgenogramas. Šios naujovės iš esmės keičia TB diagnostikos paradigmą – nuo vien diagnozės nustatymo pereinama prie daugiamatės informacijos analizės, leidžiančios greičiau pradėti tinkamą gydymą ir sumažinti ligos plitimą.

Fenotipiniai metodai išlieka svarbūs. Pasėlis vis dar laikomas TB diagnostikos aukso standartu [3], o skreplių tepinėlio mikroskopija daugelyje šalių, taip pat ir Lietuvoje, tebėra pagrindinis greitas tyrimas pacientams, kuriems pasireiškia TB simptomai. Vis tik skreplių mikroskopija yra gana neįtraukiamas metodas (ap- tikimo riba – 5 000–10 000 bakterijų viename skreplių mililitre), be to, mikroskopiškai neįmanoma atskirti vaistams jautrių ir atsparių padermių arba tuberkuliozės mikobakterijų (TM) nuo netuberkuliozinių miko-

bakterijų. Pasėlio metodas yra jautresnis, tačiau atsakymui gauti gali prireikti kelių savačių. Metodas gali būti prieinamas ne visose didelio TB paplitimo šalyse dėl didelių kaštų, laboratorinės infrastruktūros poreikio bei griežtų biologinio saugumo reikalavimų.

MOLEKULINIAI IR BIOŽYMENIMIS PAGRĮSTI METODAI

Siekiant supaprastinti ir pagreitinti TB diagnostiką, pastaraisiais dešimtmečiais pasauliniu mastu dedamos didelės pastangos kuriant laboratorinius ir programinius pajėgumus šioje srityje. Atsiradus vis daugiau įvairių diagnostikos priemonių, nuo 2020 m. PSO pradėjo taikyti klasėmis pagrįstą rekomendacijų metodą [4]: užuot vertinusi ir tvirtinusi atskirus produktus, organizacija šiuo metu rekomenduoja tam tikrą produktų klasę (1 lentelė). Tikimasi, kad šis pokytis padidins konkurencingumą kainos, kokybės ir paslaugų atžvilgiu [4].

PSO diagnostikos rekomendacijos buvo perorganizuotos siekiant aiškiai apibrėžti numatytą diagnostikos metodų paskirtį. Išskiriamos dvi pagrindinės naujų molekulinės diagnostikos metodų grupės: 1) pradiniai TB diagnostikos testai (su atsparumo vaistams nustatymu arba be jo); 2) tolesni diagnostiniai testai po TB patvirtinimo.

Pradiniai nauji TB diagnostikos testai – tai PSO patvirtinti greitieji tyrimai, kuriuose taikomi molekuliniai arba biožymenimis pagrįsti metodai. TM kompleksui ir atsparumui vaistams įvertinti naudojami testai: „Xpert MTB/RIF Ultra“ ir „Xpert MTB/RIF“ („Cepheid“, Saniveilis, JAV); „Truenat MTB“, „MTB Plus“ ir „MTB-RIF Dx“ („Molbio Diagnostics“, Goa, Indija); „TB-LAMP“ („Eiken Chemical“, Tokijas, Japonija); „Abbott RealTime MTB“ ir „MTB RIF/INH“ („Abbott Laboratories“, Abbott parkas, JAV), „BD MAX MDR-TB“ tyrimas („Becton, Dickinson and Company“, Franklino ežerai, JAV), „Hain FluoroType MTBDR“ („Bruker/Hain Lifescience“, Nehrenas, Vokietija); „Roche cobas MTB“ ir „MTB-RIF/INH“ tyrimai („Hoffmann-La Roche“, Bazelis, Šveicarija); biožymenimis pagrįstas lipoarabinomano tyrimas iš šlapimo (LF-LAM) („Alerie Determine TB LAM Ag“, JAV) (naudojamas diagnozuoti TB žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV) infekuotų pacientų grupėse).

Tolesni tyrimai, atliekami jau patvirtinus TB, apima molekulinis juostinius zondinius tyrimus (angl. *line probe assays*, LPA), skirtus nustatyti atsparumą rifampicinui ir izoniazidui („GenoType MTBDRplus“, „Bruker/Hain Lifescience“ (Nehrenas, Vokietija); „NTM+MDRTB Detection Kit“, „NIPRO Corporation“

1 lentelė. Naujos PSO rekomenduojamos TB diagnostikos technologijų klasės ir įvertinti produktai

Technologijų klasė	Vertinti klasės produktai
Vidutinio sudėtingumo automatizuotas nukleorūgščių amplifikacijos testas TB diagnozuoti ir atsparumui rifampicinui ir izoniazidui aptikti	„Abbott RealTime MTB“ ir „Abbott RealTime MTB RIF/INH“ („Abbott“) „BD MAX MDR-TB“ („Becton Dickinson“) „cobas MTB“ ir „cobas MTB-RIF/INH“ („Roche“) „FluoroType MTBDR“ ir „FluoroType MTB“ („Bruker“ / „Hain Lifescience“)
Mažo sudėtingumo automatizuotas nukleorūgščių amplifikacijos testas atsparumui izoniazidui ir antros eilės antituberkulioziniais medikamentais aptikti	„Xpert MTB/XDR“ („Cepheid“)
Didelio sudėtingumo atvirkštine hibridizacija paremtas nukleorūgščių amplifikacijos testas, skirtas nustatyti atsparumą pirazinamidui	„Genoscholar PZA-TB II“ („Nipro“)

TB – tuberkuliozė.

(Osaka, Japonija) bei atsparumą fluorochinolonams ir antros eilės injekciniams preparatams („GenoType MTBDRsl“, „Bruker/Hain Lifescience“ (Nehrenas, Vokietija). Į papildomų testų grupę įtrauktos dvi naujos tyrimų klasės. Pirmoji – mažo sudėtingumo automatiniai polimerazės grandinės reakcijos tyrimai, skirti nustatyti atsparumą izoniazidui, etionamidui ir amikacinui (pirmasis tokio tipo – „Xpert MTB/XDR“). Antroji – didelio sudėtingumo atvirkštine hibridizacija paremtas nukleorūgščių amplifikacijos testas, skirtas nustatyti atsparumą pirazinamidui („Genoscholar PZA-TB II“ („NIPRO Corporation“, Osaka, Japonija).

Molekuliniai TB diagnostikos metodai gali būti taikomi ne tik respiraciniams ėminiams tirti, pvz., vaikams, sergantiems TB, dažnai stebimas mažesnis TM bakterijų kiekis, todėl jie įprastai nėra epidemiologiškai pavojingi, tačiau yra sudėtingiau bakteriologiškai patvirtinti ligą [5]. Klinikiniai tyrimai rodo, kad kasetiniai nukleorūgščių amplifikacijos testai gali būti naudojami siekiant nustatyti TM bakterijų deoksiribonukleorūgštį (DNR) vaikų išmatose [5]. Šių tyrimų jautrumas, priklausomai nuo pasirinkto testo, svyruoja nuo 50 ir 73 proc., o specifiškumas išlieka aukštas (98–99 proc.) [6]. Kituose tyrimuose taip pat vertinamos galimybės molekuliniam tyrimui (konkrečiai „Xpert MTB/RIF“) panaudoti medžiagą, surinktą iš pacientų nešiojamų veido kaukių [7] arba nuo liežuvių [8].

Kaip vieną iš pavyzdžių galima paminėti PSO rekomenduojamą testą „BD MAX MDR-TB“, kuris šiuo metu taikomas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose (1 pav.). Šis tyrimas priskiriamas vidutinio sudėtingumo automatizuotiems nukleorūgščių amplifikacijos testams. Jis naudojamas TB diagnozuoti bei *Mycobacterium tuberculosis* atsparumo rifampicinui ir izoniazidui aptikti. *M. tubercu-*

Pulmonologija ir alergologija

losis aptikti naudojami daugiakopijiniai genominiai elementai IS6110 ir IS1081, taip pat vienos kopijos genominis taikiny. Atsparumas rifampicinui nustatomas pagal rpoB geno atsparumą rifampicinui lemiantį regioną, apimantį 507–533 kodonus, o atsparumas izoniazidui – pagal inhA promotoriaus regioną ir katG geno 315 kodoną [9]. „BD-MAX“ platformoje vienu metu galima tirti iki 24 mėginių; laikas nuo mėginio pristatymo į laboratoriją iki rezultatų pateikimo – apie 4,6 val. Sistema automatiškai pateikia išvadą, ar rasta *M. tuberculosis* DNR, taip pat atskirai apie rifampicino ir izoniazido aptikimo būseną (aptikta arba neaptikta). Jei mėginyje randamas tik labai mažas *M. tuberculosis* DNR kiekis, atsparumo nustatyti gali nepavykti. 2021 m. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo plaučių ir ekstrapulmoninėmis TB sergantys pacientai, *M. tuberculosis* nustatymo jautrumas „BD-MAX MDR-TB“ metodu plaučių ir ekstrapulmoniniuose mėginiuose atitinkamai – 90,6 proc., 82,5 proc., o specifiškumas – 98,5 proc. ir 98,9 proc. Mėginiuose, kuriuose mikroskopiškai rasta rūgščiai atsparių bakterijų (RAB), visų mėginių tyrimo jautrumas ir specifiškumas buvo 100 proc. Vis dėlto mėginiuose, kuriuose RAB nerasta, tyrimo jautrumas ir specifiškumas plaučių TB sergantiems pacientams buvo 82,3 proc., specifiškumas – 98,5 proc., o ekstrapulmoniniuose mėginiuose atitinkamai – 76,7 proc. ir 98,9 proc. Tyrimo jautrumas nustatant atsparumą izoniazidui buvo 71,4 proc., specifiškumas – 96,8 proc., o nustatant atsparumą rifampinui – 100 proc. ir 93,9 proc. [10].

OMIKA: TRANSKRIPTOMIKA, PROTEOMIKA, METABOLOMIKA

Šiuolaikinė TB diagnostika vis sparčiau persikelia į molekulinę technologijų sritį, kur vis daugiau dėmesio sulaukia vadinamosios omikos – transkriptomika, proteomika ir metabolomika. Šie tyrimų metodai leidžia įvertinti šeimininko ir sukėlėjo sąveiką įvairiais biologinės informacijos lygmenimis – nuo genų raiškos pokyčių (transkriptomika), per baltymų sudėties ir koncentracijų analizę (proteomika), iki metabolitų profilio nustatymo (metabolomika).

Transkriptomika

Pastaraisiais metais kraujo transkriptominiai parašai pradėti vertinti kaip perspektyvi alternatyva TB diagnozei ir progresavimui (perėjimo iš latentinės TB infekcijos į aktyvią ligą) vertinti [11]. Transkriptominis parašas – tai specifinis informacinės ribonukleorūgšties (RNR) genų raiškos komplektas, būdingas konkrečiai būklei kraujo ląstelėse. Transkriptomikos metodai grindžiami prielaida, kad organizmui kovojant su TM suaktyvėja tam tikros imuninės sistemos genų grupės. Tyrimo metu paimamas paciento periferinio kraujo mėginys, iš jo išskiriama RNR, tada nustatoma



1 pav. Greitasis tuberkuliozės diagnostikos testas „BD-MAX MDR-TB“, esantis Kauno klinikų laboratorijoje

šimtų arba tūkstančių genų raiška. Vėliau, atliekant bioinformacinę analizę, išskiriamas nedidelis genų rinkinys, kuris leidžia atskirti aktyvią TB nuo latentinės infekcijos, TB nuo kitų kvėpavimo takų infekcijų arba prognozuoti ligos progresavimą. Pavyzdžiui, 2014 m. Anderson ir kt., tirdami trijų Afrikos šalių vaikus, identifikavo 51 transkripto parašą, leidžiantį atskirti TB nuo kitų ligų [12]. Šio tyrimo metodo jautrumas siekė 82,9 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 68,6–94,3), o specifiškumas – 83,6 proc. (95 proc. PI – 74,6–92,7) [12]. 2022 m. PSO pripažino transkriptominių parašų diagnostikos potencialą kaip perspektyvų, tačiau dar nepakankamai standartizuotą metodą, todėl dėl didelių kaštų, įrangos prieinamumo ir standartizacijos poreikio šių tyrimų rutiniškai taikyti nerekomenduojama.

Proteomika

Proteomika – tai visų baltymų (proteomo) analizė tam tikrame mėginyje konkrečiu momentu. Skirtingai nei transkriptomika, proteomika vertina tiesioginius baltymus, kurių koncentracija ir struktūra kinta reaguojant į infekciją. TB atveju proteomikos metodai leidžia aptikti tiek *M. tuberculosis* baltymus (pvz., ESAT-6, CFP-10, lipoarabinomano), tiek šeimininko (paciento) atsako baltymus (C reaktyvų baltymą (CRB), citokinus, haptoglobliną ir kt.). Baltymams aptikti gali būti naudojamas fermentinis imunosorbentinis tyrimas (ELISA) arba masių spektrometrija.

Sun ir kt. tyrime pacientams, sergantiems plaučių TB, identifiкуotas 31 baltymas, kurių raiškos lygis reikšmingai skyrėsi nuo sveikų asmenų ir latentinę TB infekciją turinčių pacientų [13]. Remiantis šiais duomenimis, sukurtas diagnostinis modelis, sudarytas iš alfa-1 antichimotripsino, alfa-1 rūgšties glikoproteino 1 ir E-kadherino, kurių jautrumas, diferencijuojant plaučių TB nuo latentinės TB infekcijos, siekė 81,2 proc., o specifiškumas – 95,2 proc. [13]. Proteomika laikoma perspektyvia neinvazinės TB diagnostikos kryptimi, tačiau jos taikymas kasdienėje praktikoje kol

kas ribotas dėl didelių kaštų, infrastruktūros poreikio ir standartizacijos stygiaus [14].

Metabolomika

Metabolomika – tai visų mažos molekulinės masės metabolitų (cukrų, aminorūgščių, lipidų, nukleotidų, organinių rūgščių ir kt.) analizė biologiniame mėginyje. Metabolitai sudaro paskutinę molekulinės grandinės dalį: genai – RNR – baltymai – metabolitai. Jų koncentracija sparčiai kinta reaguojant į infekciją, uždegimą, mitybos pokyčius arba mikrobiomo sudėtį. Šis metodas remiasi prielaida, kad TM infekcija reikšmingai pakeičia paciento energijos apykaitą, imuninės sistemos metabolinius kelius bei kvėpavimo takų ir kraujo metabolitų profilį. Tokius pokyčius galima aptikti kraujyje, šlapime arba kitose biologinėse terpėse. 2018 m. Isa ir kt., tirdami plaučių TB sergančių pacientų šlapimą, nustatė, kad šlapime rasti diacetilspermino, neopterinio, sialo rūgšties ir N-acetilheksozamino kiekiai leidžia patikimai atskirti TB sergančius asmenis nuo sveikų kontrolinių asmenų ir pacientų, sergančių kitomis plaučių ligomis. Šie rodikliai gali būti laikomi potencialiais neinvaziniais aktyvios TB biologiniais žymenimis [15].

VISO GENOMO SEKOSKAITA

Palyginti su fenotipiniais TB diagnostikos metodais, viso *M. tuberculosis* genomo sekoskaita laikoma greitesniu ir potencialiai naudingesniu tikslios TB diagnozės metodu [16]. Šis metodas leidžia išanalizuoti visą bakterijos DNR seką nuo pradžios iki galo, analizuojant visas bakterijos DNR bazines. Tyrimo procesas prasideda nuo TM DNR išskyrimo iš paciento mėginio (pvz., skreplių arba kultūros), po to ši DNR fragmentuojama į smulkesnes dalis. Fragmentai sekvenuojami naudojant naujos kartos sekoskaitos technologijas. Gauti trumpi sekų fragmentai vėliau sudėliojami į pilną genomo vaizdą, naudojant bioinformatikos įrankius. Viso *M. tuberculosis* genomo sekoskaita ne tik patvirtina sukėlėjo rūšį, bet ir leidžia nustatyti atsparumą vaistams lemiančias mutacijas, įvertinti filogenetinius ryšius tarp atvejų bei sekti protrūkių plitimą. Tai sudaro prielaidas pereiti prie individualizuotos gydymo taktikos ir epidemiologinės kontrolės. Šiuo metu įvairiose šalyse viso *M. tuberculosis* genomo sekoskaita plačiai taikoma tiriant TB pacientų populiacijas, analizuojant atsparumo mechanizmus, epidemiologiją ir transmisijos dinamiką [17–19].

CRISPR PAGRĮSTOS TECHNOLOGIJOS

Su CRISPR susiję baltymai (angl. *CRISPR associated protein*, Cas) yra natūrali bakterijų ir archėjų imuninės sistemos dalis. Moksliniuose tyrimuose pastebėta, kad šie baltymai gali būti naudojami genams redaguoti. Pastaraisiais metais unikali Cas fermentų

grupė, įskaitant Cas12, Cas13 ir Cas14, buvo pritaikyta virusinių patogenų, tokių kaip Zikos arba Dengės karštinės sukėlėjų, diagnostikai *in vitro* [20, 21], t. y. „molekulinės žirklys“, tiksliai atpažįstančios reikiamą DNR seką. Vis dažniau Cas baltymai imami taikyti ir TB diagnostikai. 2019 m. atliktame tyrime, vertinant naują CRISPR pagrįstą diagnostinį testą, skirtą plaučių ir ekstrapulmoninei TB nustatyti, įrodyta, kad šio metodo jautrumas gali būti didesnis nei pasėlio arba „Xpert“ testo, nenukenčiant specifiskumui [21].

DIRBTINIS INTELEKTAS RADIOLOGINĖJE TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOJE

Dirbtinis intelektas tampa vis svarbesniu įrankiu medicinoje, taip pat ir TB diagnostikoje. Vis dažniau kuriami produktai ir atliekami moksliniai tyrimai, vertinantys jo galimybes analizuoti krūtinės ląstos rentgenogramas. Algoritmai išmoka automatiškai atpažinti TB būdingus požymius – infiltraciją, kavernas arba pleuros pokyčius. Tokie sprendimai gali būti ypač naudingi atrankiniam pacientų tikrinimui didelio sergamumo regionuose, kur stinga gydytojų radiologų. Dirbtinio intelekto sistemos gali veikti realiuoju laiku, būti integruotos į mobiliąsias rentgeno stotis (2 pav.), suteikdamos galimybę anksti nustatyti ligos atvejus ir veiksmingiau siųsti pacientus tolesnei diagnostikai atlikti bei gydyti.

Remiantis kai kuriais tyrimais, dirbtinio intelekto taikymas vertinant rentgenogramas ir diagnozuojant



2 pav. Mobilusis rentgeno aparatas „Minxray“

TB pasižymi itin dideliu jautrumu (100 proc.) ir specifiškumu (80 proc.) [22]. Vis dėlto kiti autoriai, pripažindami šio metodo potencialą, pabrėžia, kad būtini tolesni moksliniai tyrimai, siekiant įvertinti galimas rizikas ir apribojimus [23].

NAUJOS TUBERKULIOZĖS GYDYMO GALIMYBĖS

Pastaraisiais metais TB gydymo srityje įvyko reikšmingų pokyčių, siekiant sutrumpinti gydymo trukmę, sumažinti nepageidaujamų reakcijų riziką ir pagerinti išgydymo rodiklius, ypač daugeliui vaistų atsparios TB (DVA-TB) atvejais.

2025 m. PSO paskutinį kartą atnaujino TB gydymo rekomendacijas [24]. Jose daug dėmesio skirta ne tik naujiems gydymo režimams, bet ir socialiniams veiksniams ir į pacientą orientuotam gydymui. Į klinikinę praktiką vis labiau įtraukiamos skaitmeninės technologijos, padedančios užtikrinti gydymo režimo laikymąsi (nuo trumposiomis žinutėmis siunčiamų priminimų išgerti vaistus, vaizdo pokalbių iki išmaniųjų vaistų dėžučių ir kt.). Tai ypač aktualu regionuose, kur medicinos personalas negali tiesiogiai stebėti pacientų gydymo.

Pagrindinis vaistams jautrios TB gydymas daugelį metų išlieka nepakitęs – šešių mėnesių režimas, sudarytas iš keturių vaistų: izoniazido, rifampicino, etambutolio ir pirazinamido. Tiesa, jau atsisakyta prailginto gydymo režimo pacientams, sergantiems vaistams jautria TB, patyrusiems ligos atsinaujinimus, ir tais atvejais, kai po dviejų gydymo mėnesių skrepliuose išlieka RAB [25]. Visgi nuo 2022 m. aprašomas alternatyvus ir trumpesnis gydymo režimas pacientams, sergantiems vaistams jautria TB [25]. Jis trunka 4 mėn.: pirmus du mėnesius skiriamas izoniazidas, moksifloksacinas, pirazinamidas ir rifapentinas, o likusius du – izoniazidas, moksifloksacinas ir rifapentinas. Vis dėlto šis režimas nepatvirtintas ekstrapulmoninei TB gydyti, taip pat pacientams, sveriantiems mažiau nei 40 kg, ŽIV infekuotiems asmenims, kurių CD4 limfocitų skaičius nesiekia 100/ml, taip pat nėščiosioms ar krūtimi maitinančioms moterims [25]. Be to, daugelyje šalių, tarp jų ir Lietuvoje, išlieka rifapentino tiekimo problemų, todėl šios schemos praktikoje taikyti neįmanoma.

Vaistams atsparios TB gydymo PSO rekomendacijos nesikeičia nuo 2020 m., kai pirmą kartą buvo pristatytos dvi naujos DVA-TB gydymo schemos, šalia jau daugelį metų naudojamo ilgo (18 mėn. ir ilgiau) DVA-TB gydymo režimo [26]. Vienas iš naujųjų režimų, taikomas ir Lietuvoje, trunka 9–12 mėn. ir gali būti skiriamas pacientams, kuriems nenustatyta atsparumo fluorochinolonams. Gydymas pradedamas bedakvilinu (6 mėn.), kuris derinamas su levofloksacinu arba moksifloksacinu, etionamidu, etambutoliu, izoniazidu, pirazinamidu ir klofaziminu 4 mėn. (jei po šio laikotar-

pio skreplių mikroskopijos rezultatas tebėra teigiamas, gydymas gali būti pratęsimas iki 6 mėn.); vėliau dar 5 mėn. vartojami levofloksacinas arba moksifloksacinas, klofaziminas, etambutolis ir pirazinamidas [26]. Nors režimas trumpesnis, jis įprastai reiškia šiek tiek didesnes kasdienes vaistų dozes ir mažesnę gydymo režimo lankstumą, jei pasireiškia nepageidaujamos reakcijos vienam iš skiriamų medikamentų.

Antroji rekomendacija – dar trumpesnis gydymo režimas, trunkantis tiek pat, kiek ir vaistams jautrios TB gydymas, ir sudarytas tik iš trijų vaistų. Pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti bedakvilinu ir linezolidu arba juos vartojo ne ilgiau kaip dvi savaites, gali būti taikomas 6–9 mėn. režimas, kurį sudaro bedakvilinas, pretomanidas ir linezolidas (literatūroje vadinamas BPaL režimu) [26]. 2023 m. TB-PRACTECAL tyrime šis režimas buvo vertintas ir modifikuotas, pridodant moksifloksaciną arba klofaziminą [27]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad BPaL režimas yra veiksmingesnis už ilgąjį DVA-TB gydymo režimą. Vis dėlto, nepaisant veiksmingumo ir trumpos trukmės, BPaL dar nėra prieinamas daugelyje šalių (įskaitant Lietuvą) dėl didelės skiriamo pretomanido kainos.

IŠVADOS

TB diagnostikos ir gydymo srityje per pastarąjį dešimtmetį stebimas spartus progresavimas – nuo pažangių molekulinų metodų, transkriptomikos, proteomikos, metabolomikos bei CRISPR pagrįstų testų iki viso *M. tuberculosis* genomo sekoskaitos ir dirbtinio intelekto taikymo krūtinės ląstos rentgenogramų analizei. Gydymo srityje atsiranda vis daugiau įrodymų, kad trumpesni geriamųjų vaistų gydymo režimai, tokie kaip BPaL, gali užtikrinti aukštą veiksmingumą ir kartu sumažinti ilgalaikio gydymo našą. Šios naujovės, diegiamos į klinikinę praktiką, suteikia galimybę priartėti prie PSO užsibrėžtų tikslų ir žymiai sumažinti TB našą visuomenei, tačiau jų sėkmė ateityje priklausys nuo šių metodų prieinamumo ir nuoseklaus visuomenės sveikatos strategijų įgyvendinimo.

LITERATŪRA

1. World tuberculosis day 2025. Available from: <https://www.who.int/campaigns/world-tb-day/2025>. [cited 2025 Aug 7].
2. Matteelli A, Mkrtychyan Z, Masini T, Hovhannesian A, Kuchukhidze G, Ahmedov S, et al. TB prevention activities in the WHO European Region. *IJTL Open*. 2024;1(8):349–54.
3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American thoracic society/Infectious diseases society of America/Centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):e1–33.
4. WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030589>
5. Agarwal A, Mathur SB. Stool CBNAAT: alternative tool in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Indian J Tuberc*. 2023;70:S29–34.
6. Drane A, Molkenhuth A, Gassama M, Pouzol S, Vanhems

- P, Hoffmann J. Non-sputum-based triage and confirmatory diagnostic tests for pediatric TB. *IJTLD Open*. 2025;2(3):153–9.
7. Williams CML, Cheah ESG, Malkin J, Patel H, Otu J, Mlaga K, et al. Face mask sampling for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in expelled aerosols. *PLoS One*. 2014; 9(8):e104921.
8. Ealand CS, Sewcharran A, Peters JS, Gordhan BG, Kamariza M, Bertozzi CR, et al. The performance of tongue swabs for detection of pulmonary tuberculosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1186191.
9. A2.2 Information sheet: practical considerations for implementation of the BD MAX MDR-TB test | TB Knowledge Sharing [Internet]. [cited 2025 Aug 12]. Available from: <https://tbksp.who.int/en/node/1707>
10. Sağıroğlu P, Atalay MA. Evaluation of the performance of the BD MAX MDR-TB test in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* complex in extrapulmonary and pulmonary samples. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021;21(12):1361–7.
11. Mulenga H, Zaichenberger CZ, Bunyasi EW, Mbandi SK, Mendelsohn SC, Kagina B, et al. Performance of diagnostic and predictive host blood transcriptomic signatures for Tuberculosis disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237574.
12. Anderson ST, Kaforou M, Brent AJ, Wright VJ, Banwell CM, Chagaluka G, et al. Diagnosis of childhood tuberculosis and host RNA expression in Africa. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1712–23.
13. Sun H, Pan L, Jia H, Zhang Z, Gao M, Huang M, et al. Label-free quantitative proteomics identifies novel plasma biomarkers for distinguishing pulmonary tuberculosis and latent infection. *Front Microbiol*. 2018;9:1267.
14. Guo J, Zhang X, Chen X, Cai Y. Proteomics in biomarker discovery for tuberculosis: current status and future perspectives. *Front Microbiol* [Internet]. 2022 Apr 26 [cited 2025 Aug 12];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.845229/full>
15. Isa F, Collins S, Lee MH, Decome D, Dorvil N, Joseph P, et al. Mass spectrometric identification of urinary biomarkers of pulmonary tuberculosis. *EBioMedicine*. 2018;31:157–65.
16. Ghosh M, Lahiri M, Dalal A, Parida KK, Kalia NP. Advancements in tuberculosis diagnostics: an update. *Microb Pathog*. 2025;207:107843.
17. Ghodousi A, Cannas A, Tagliani E, Batignani V, Bisognin F, Borroni E, et al. Comprehensive whole genome sequencing dataset of *Mycobacterium tuberculosis* strains collected across Italy. *Sci Data*. 2025;12(1):624.
18. Liu D, Huang F, Zhang G, He W, Ou X, He P, et al. Whole-genome sequencing for surveillance of tuberculosis drug resistance and determination of resistance level in China. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(5):731.e9–15.
19. Edokimov K, Yamada Y, Dary C, Miow QH, Hsu LY, Ong RTH, et al. Whole-genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* from Cambodia. *Sci Rep*. 2022;12(1):7693.
20. Programmed DNA destruction by miniature CRISPR-Cas14 enzymes-Web of Science Core Collection [Internet]. [cited 2025 Aug 13]. Available from: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000450488500055>
21. Ai JW, Zhou X, Xu T, Yang M, Chen Y, He GQ, et al. CRISPR-based rapid and ultra-sensitive diagnostic test for *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):1361–9.
22. Maka Shrestha R, Paudel RC, Adhikari P, Ghimire RH, Gurung K, Shrestha R. Diagnostic accuracy of artificial intelligence-based chest X-ray reading for screening of tuberculosis. *J Nepal Health Res Counc*. 2024;22(3):477–83.
23. Hansun S, Argha A, Liaw ST, Celler BG, Marks GB. Machine and deep learning for tuberculosis detection on chest X-rays: systematic literature review. *J Med Internet Res*. 2023;25:e43154.
24. WHO operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment: tuberculosis care and support [Internet]. [cited 2025 Aug 14]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053519>
25. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment [Internet]. [cited 2025 Aug 14]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>
26. WHO operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. [cited 2025 Aug 14]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>
27. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12(2):117–28.