
THE IMPORTANCE OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION ON THE TUBERCULOSIS CONTROL

Ljiljana SimonovskaInstitute for Lung Diseases and Tuberculosis, Skopje, damjanovska25@hotmail.com**Iva Paneva**University Clinic for Obstetrics and Gynecology, simonovska25@yahoo.com

Abstract: Latent tuberculosis infection (LTBI) is defined as a condition of a permanent immune response stimulated by tuberculosis mycobacteria (TB) antigens without the presence of a clinical manifest active disease. It is estimated that 2 billion people, or one third of the world's population, are latently infected with TB bacteria. During life, the risk of reactivation of TB in people with confirmed LTBI is 5-10%, and that most will develop illness during the first five years after the initial infection. The systematic detection and treatment of LTBI is an important component of the World Health Organization's new "End of TB" strategy (WHO). To diagnosis of latent tuberculosis infection both tests are used: Tuberculosis skin test (TST), and QuantiFERON-TB(QFT-Quantiferone) which belongs to the group of the IGRA tests (interferon -gamma release assay). Indications for diagnosis and treatment are: family contacts from 0 to 14 years, infants, children and adults carriers of HIV virus and other people with medical risk factors. For the treatment of LTBI, in our country, the standard 6 month regime with Isoniazid, and as an alternative, a 3 month regimen with Isoniazid and Rifampicin are administered. 9- month regime with Isoniazid is applied in people with HIV infection. In 2017, in our country, 45 people with LTBI were examined and treated. 41 (91%) were family contacts with pulmonary smear positive tuberculosis and in 4 (9%) who were with-medical risk factors for the treatment of LTBI (HIV positives, or people who were treated with anti-TNF therapy). For the diagnosis of LTBI, two tests were applied. In 9 (20%) QuantiFERON-TB and by all examined was positive, that confirms the fact of greater sensitivity in comparison with TST. At 41, TST was made, of which 20 or 46% was positive. The LTI treatment was implemented with two regimes, 24 (54%) were treated with a six- months daily regime with INH (Isoniazid), and 21 (46%) with a three-month daily regime with two anti-tuberculosis drugs (INH and Rifadin). Those who were HIV positive treatment with INH were administered for 9 months. According to the outcome of the treatment, in 28 (62%) the treatment is completed, and in 17 (38%) was discontinued due to non-cooperation, and due to the control negative results of TST.

Conclusion: The diagnosis and successful treatment of LTBI is an important component of the new strategy for the WHO "End of TB". The low percentage of successfully treated persons with LTBI in our country, in 2017 (62.2%) imposes the need to improve the management of persons with LTBI, with the aim of achieving its eradication.

Keywords: LTBI, family contacts, INH

ЗНАЧЕЊЕТО НА ДИЈАГНОЗАТА И ЛЕКУВАЊЕТО НА ЛАТЕНТНАТА ТУБЕРКУЛОЗНА ИНФЕКЦИЈА ЗА КОНТРОЛАТА НА ТУБЕРКУЛОЗАТА**Љилјана Симоновска**Институт за белодробни заболувања и туберкулоза, Скопје, damjanovska25@hotmail.com**Ива Панева**Универзитетска Клиника за Гинекологија и Акушерство, simonovska25@gmail.com

Резиме: Латентната туберкулозна инфекција (ЛТБИ) е дефинирана како состојба на постојан имун одговор стимулиран од антигени на микобактериите на туберкулозата (ТБ) без постоење на клинички манифестна болест. Се проценува дека 2 милијарди лица, односно една третина од светската популација е латентно инфицирана со ТБ бактерии. За време на животот, ризикот за реактивација на ТБ кај лицата со потврдена ЛТБИ е 5-10 %, и дека најголем дел ќе развијат болест во тек на првите пет години, после иницијалната инфекција. Систематизираното откривање и лекување на ЛТБИ е важна компонента на новата стратегија "Крај на ТБ" на Светската Здравствена Организација (СЗО) За докажување на латентна туберкулозна инфекција во нашата земја се применуваат два теста: Туберкулинскиот кожен тест (ТКТ), и QuantiFERON-TB(QFT- Квантиферон) ,кој припаѓа во групата на ИГРА тестови (interferon -gamma release assay). Индикации за лекувањена ЛТБИ се: семејни контакти од 0 - 14 годишна возраст, возрасни адолесценти, доенчиња и деца носители на ХИВ вирусот и лица со други медицински индикации. За лекување на ЛТБИ

се применува стандардниот 6- месечен режим со секојдневно давање на Изониазид, а како алтернатива се применува 3- месечен режим со секојдневно давање на Изониазид и Рифампицин. Кај лицата носители на ХИВ се применува 9 месечен режим со Изониазид. Во 2017 во нашата земја се дијагностицирани и лекувани 45 лица со ЛТБИ. 41 (91%) беа семејни контакти со болен со белодробна бактериолошки потвредена туберкулоза а кај 4 (9%) беа присутни медицински ризик фактори за лекување на ЛТБИ (ХИВ позитивни, или лица кај кои требаше да се спроведува анти- ТНФ терапија. Кај испитуваните за дијагноза на ЛТБИ беа приемнувани два теста и тоа кај 9 (20%) QuantiFERON-TB и кај сите испитувани тестот беше позитивен, што го потврдува фактот за неговата поголемата сензитивност во компарација со ТКТ. Кај 41 беше изведен ТКТ, од кои кај 20 или 46% истиот беше позитивен. Лекувањето на ЛТБИ беше спроведено со приемна на два терапевтски режими и тоа кај 24 (54%), 6- месечен режим со секојдневна примена на ИН (Изониазид), а кај 21 (46%) со тримесечен режим со секојдневна примена на два антитуберкулотии (ИНХ и Рифадин). Кај лицата кои беа ХИВ позитивни лекувањето на ЛТБИ со ИНХ беше спроведено во траење од 9 месеци. Според резултатите од лекувањето, кај 28 (62%) лекувањето е завршено, а кај 17 (38%) е прекинато поради несоработка, или поради контролните негативни резултати од ТКТ.

Заклучок: Дијагнозата и успешното лекувањето на ЛТБИ е важна компонента на новата стратегија на СЗО "Крај на ТБ". Нискиот процент на успешно лекувани лица со ЛТБИ во нашата земја, во 2017 година (62,2%) ја наметнува потребата од подобрување на менаџирањето на лицата со ЛТБИ, со цел на постигнување на нејзина ерадикација

Клучни зборови: ЛТБИ, семејни контакти, Изониазид

ВОВЕД

Латентната туберкулозна инфекција (ЛТБИ) е дефинирана како состојба на постојан имун одговор стимулиран од антигени на микобактериите на туберкулозата (ТБ), без постоење на клинички манифестна болест (1). Се проценува дека 2 милијарди лица, односно една третина од светската популација е латентно инфицирана со ТБ бактерии (2). Во просек, 20% од контактите со болен од туберкулоза имаат ЛТБИ.

Лицата со ЛТБИ немаат знаци и симптоми на болест, ниту имаат промени на рентгенграфија на белите дробови. Инфицираните лица не претставуваат извор на зараза и ширење на инфекцијата односно не се контагиозни за околината, но тие се во ризик да се разболат од ТБ и да постанат инфективни. Се проценува дека за време на животот, ризикот за реактивација на ТБ кај лицата со потврдена ЛТБИ е 5-10 %, и дека најголем дел ќе развијат болест во тек на првите пет години, после иницијалната инфекција (3,6,7).

Ризикот за развој на болест по ЛТБИ е трипати поголем кај дијабетичарите. Кај лицата со ко-инфекција на HIV и ТБ, ризикот за развивање на болест е 100 пати поголем отколку во општата популација (4).

Откривањето на ЛТБИ овозможува лекување на лицата со ЛТБИ, а со тоа и превенирање на реактивација на ЛТБИ во активна болест, особено кај лицата со имунокомпромитирана здравствена состојба. Систематизираното откривање и лекување на ЛТБИ е важна компонента на новата стратегија "Крај на ТБ" на Светската Здравствена Организација (СЗО) (5, 7).

Ефикасноста на лекувањето на ЛТБИ со достапните терапевтски режими на глобално ниво се движи меѓу 60% и 90% (4).

Менаџирањето на ЛТБИ вклучува задолжителен пакет од интервенции:

идентификување и тестирање на оние лица кои треба да бидат тестирани

лекување со ефикасен и безбеден терапевтски режим на начин што ќе овозможи завршување на режимот со минимален ризик од несакани реакции

мониторинг и евалуација на целиот процес.

ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА

Цел на студијата е да се прикажат методите за дијагноза на ЛТБИ кои се приемнуваат во нашата земја, индикациите и режимите за лекување на ЛТБИ, како и резултатите од лекувањето на лицата со ЛТБИ во 2017.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Податоците за ова иследување се добиени од електронскиот Регистар за дијагноза и лекување на ЛТБИ од ЈЗУ Институт за белодробни заболувања и туберкулоза, како и препораките од најновите водичи за дијагноза и лекување на ЛТБИ.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА**1.Тестови за дијагноза на ЛТБИ**

За докажување на латентна туберкулозна инфекција во нашата земја се применуваат два теста:

- Туберкулински кожен тест (ТКТ), и

- QuantiFERON-TB- (QFT- Квантиферон) кој припаѓа на групата IGRA тестови (interferon -gamma release assay).

Според податоци од литературата, не постои идеален тест за откривање на инфекција со туберкулозните бактерии, иако и двата теста покажуваат умерена сензитивност и висока специфичност (8).

При изведување на ТКТ интрадермално, на левата подлактица, се аплицирање 0,1мл односно 5 ТУ прочистен протеински дериват (PPD).

При одредување на резултатите, после 72 часа по изведувањето на ТКТ, се мери настаната индурацијата на местото на апликација на туберкулинот и се изразува во мм.

Негативен туберкулински тест е кога индурацијата има пречник помал од 6мм. При позитивен туберкулински тест индурацијата е со дијаметар 6 до 15 мм, а при бурна туберкулинска реакција индурацијата е поголема од 15мм.

Кај Квантиферонскиот тест –QFT, резултатот се базира на ин витро мерењето на количеството на IFN γ (интерферон гама) кое се ослободува при реакцијата антиген - антитело, во колку испитуваното лице предходно било во контакт со хуманиот тип на туберкулозниот бацил (4).

2. Индикации за откривање на ЛТБИ .

1. Семејни контакти од 0 - 14 годишна возраст

2. Возрасни и адолесценти носители на ХИВ вирусот (9)

3. Доенчиња и деца носители на ХИВ вирусот (9)

4. Други ризични групи

- пациенти кај кои се воведува анти ТНФ (анти- тумор некротизирачки фактор) терапија,
- пациенти кои се на редовен дијализен програм,
- пациенти кои се подготвуваат за орган или хематолошката трансплантација
- пациенти со силикоза

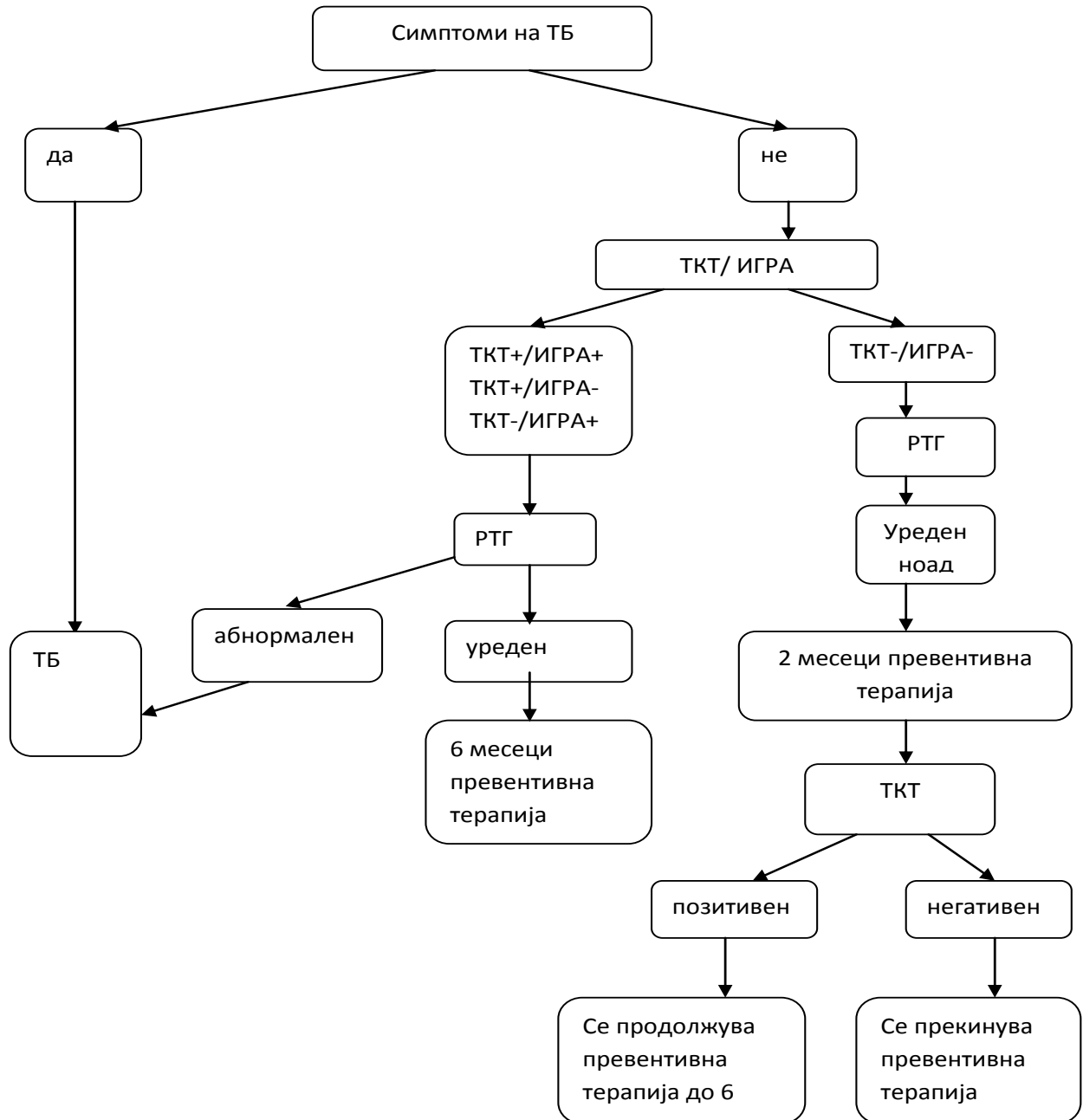
3.Тераписки можности кај лицата со ЛТБИ

Во нашата земја за лекување на ЛТБИ се применува стандарден 6- месечен режим со секојдневно давање на Изониазид (INH), а како алтернативен, се применува 3 месечен режим со секојдневно давање на Изониазид и Рифампицин. (INH и Rifadin). Кај лицата носители на ХИВ вирусот се применува 9 месечен режим со Изониазид.

Во 2017 во нашата земја се испитуваат и лекувани 45 лица со ЛТБИ. 41 (91%) беа семејни контакти со болен од бактериолошки потврдена белодробна туберкулоза, а кај 4 (9%) беа присутни медицински фактори на ризик како индикации за лекување на ЛТБИ (ХИВ позитивни, или лица кај кои требаше да се спроведува анти- ТНФ терапија).

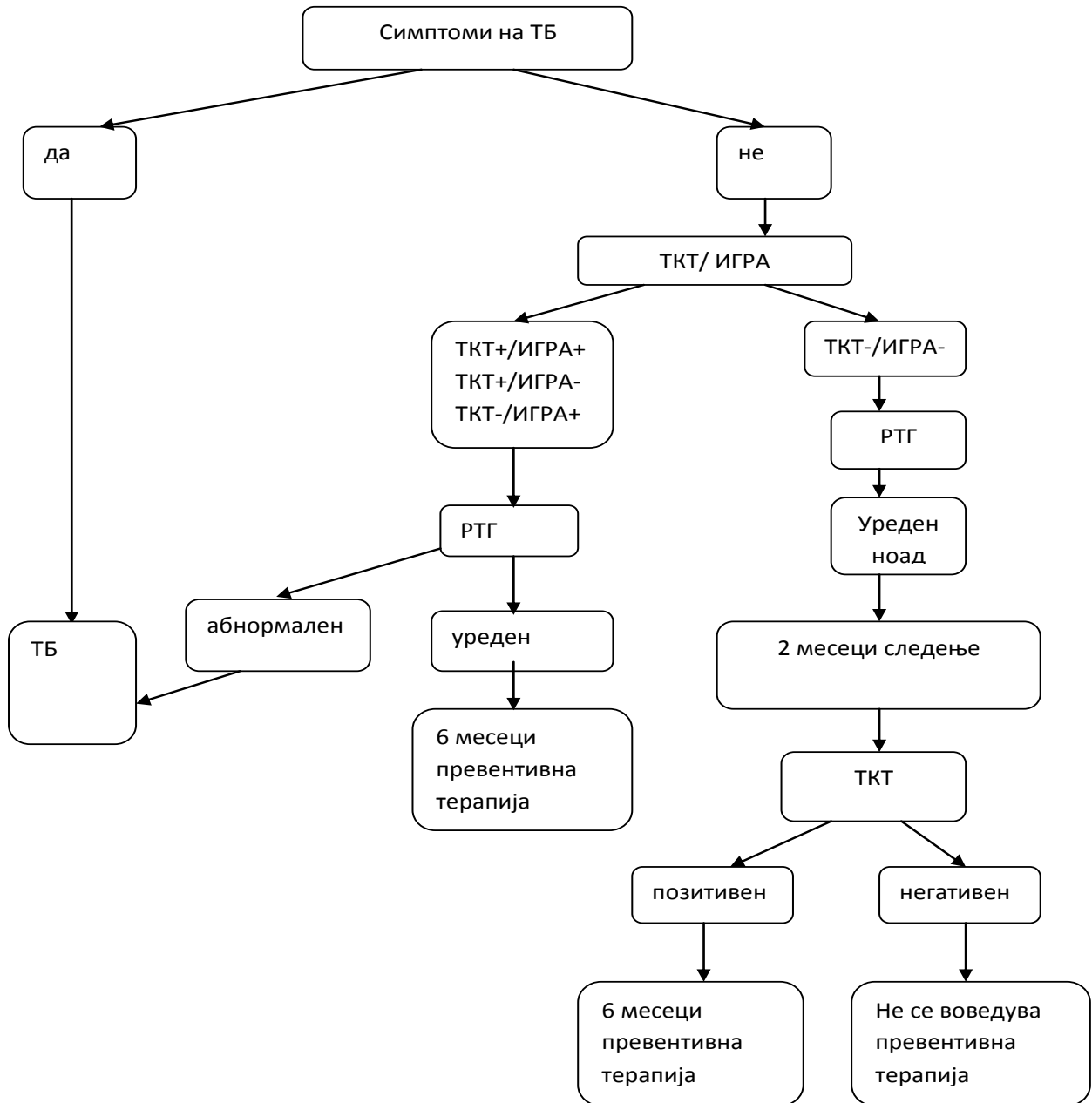
Кај испитуваните за дијагноза на ЛТБИ беа применувани двата теста и тоа кај 9 (20%) Канантиферонскиот тест и кај сите испитувани тестот беше позитивен што го потврдува фактот за поголемата сензитивност на овој тест во компарација со ТКТ, во дијагнозата на ЛТБИ. Кај 41 беше изведен ТКТ и кај 20 или 46% истиот беше позитивен. Од 41 семејни контакти 18(40%) беа на возраст до 5 години а 23 (60%) на возраст 6 до 14 години Сите испитани има белег од BCG вакцинација. Критериумите за лекување на ЛТБИ беа одредувани според најновите водичи на СЗО за дијагноза и лекување на ЛТБИ, прикажани на наведените алгоритми.

Скрининг на деца од 1-5 годишна возраст кои се во контакт со болен од белодробна ТБ бактериолошки потврдена



Фигура 1. Алгоритам за дијагноза и лекување на ЛТБИ кај семејни контакти од 1 до 5 години

Скрининг на деца од 5-14 годишна возраст кои се во контакт со болен од белодробна ТБ бактериолошки потврдена



Фигура 2 : Алгоритам за дијагноза и лекување на ЛТБИ кај семејни контакти на возраст од 6-14 години



Фигура 3. Алгоритам за дијагноза и лекување на ЛТБИ кај ХИВ – имунокомпромитирани лица и лица од други ризични групи

Лекувањето на ЛТБИ беше спроведено со приемна на два режима и тоа кај 24 (54%) , 6- месечен режим со секојдневна примена на Изонозид (ИНХ), а кај 21 (46%) со тримесечен-терапевски режим со секојдневна примена на два анти tuberculotции (ИНХ и Рифадин). Кај лицата кои беа ХИВ позитивни лекувањето со ИНХ беше спроведено во траење од 9 месеци.

Според резултатите од лекувањето, кај 28 (62%) лекувањето е успешно завршено, а кај 17 (38%) е прекинато поради несоработка, или поради контролните негативни резултати од ТКТ.

ЗАКЛУЧОК

Дијагнозата и успешното лекување на ЛТБИ се важен сегмент не само за контролата на туберкулозата, но и важна компонента на новата стратегија на СЗО "Крај на ТБ." Нискиот процент на успешно лекувани лица со ЛТБИ во нашата земја, во 2017 година (62,2%), ја наметнува потребата од подобрување на менаџирањето на лицата со ЛТБИ, со цел на постигнување на нејзина ерадикација.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected (interferon -gamma release assay). persons. Cochrane Database Syst Rev. 2010;1.
- [2] Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol 1974;99:131–8.
- [3] End TB Strategy, WHO, 2015.
- [4] Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO. 2015.
- [5] Kasambira TS, Shah M, Adrian PV, Holshouser M, Madhi SA, Chaisson RE, et al. QuantiFERON–TB Gold In–Tube for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(5):628–34.
- [6] Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO, 2018.
- [7] Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al and TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009; 33:956–73.
- [8] Person AK, Pettit AC, and Sterling AT. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: an update. Curr Respir Care Rep. 2013 Dec; 2(4): 199-207.
- [9] WHO Tuberculosis Chemotherapy Centre. An investigation of household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis amongst the Kikuyu in Kiambu, Kenya. Bull World Health Organ. 1961;25(6):831–50.