

**ELPO
VIEGLI**



Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas
ZINĀTNISKI – PRAKTISKĀ ĀRSTU KONFERENCE
PLAUŠU VESELĪBAS DIENA 2012

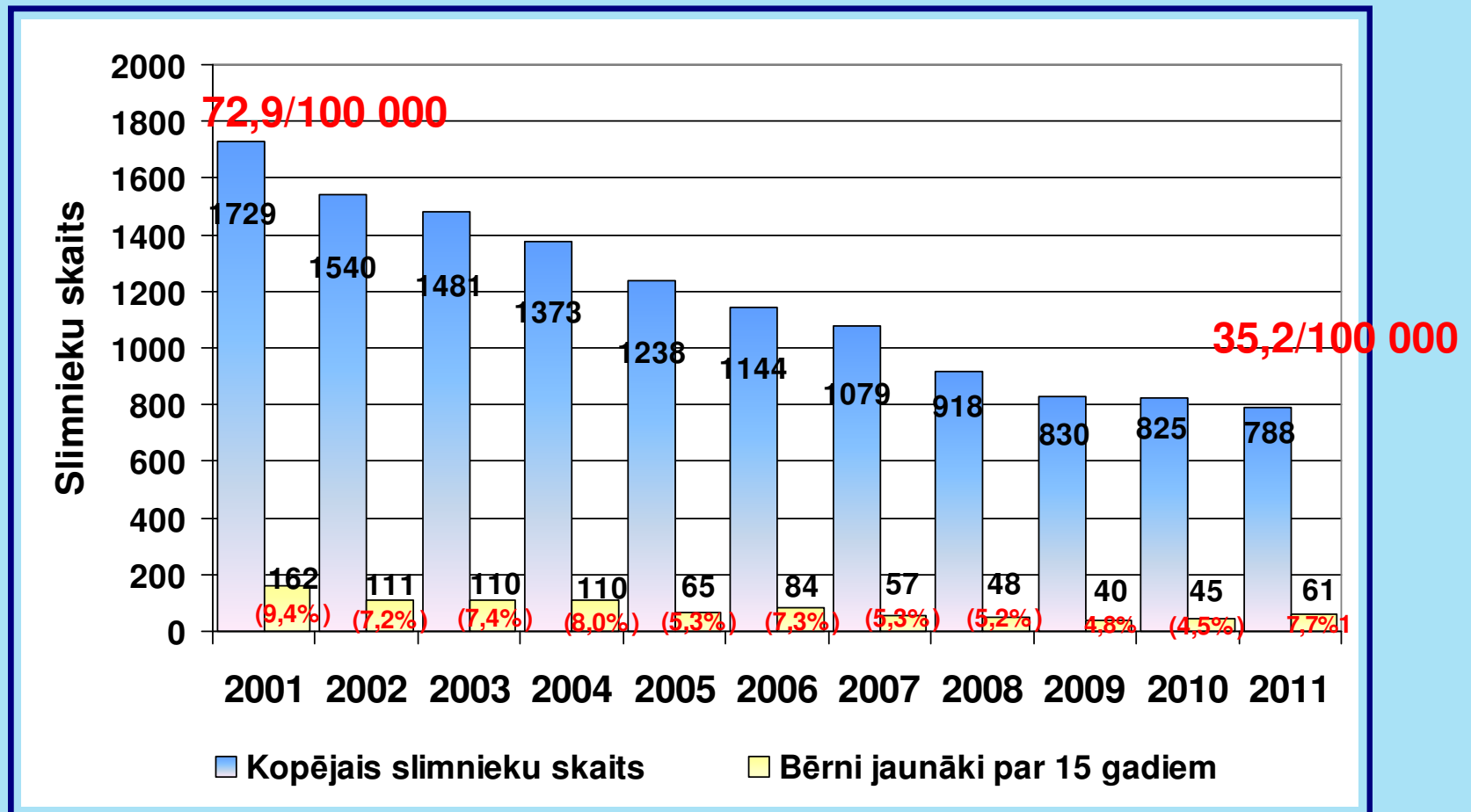
TB DIAGNOSTIKA, ĀRSTĒŠANA UN PROFILAKSE BĒRNIEM.

Doc. Iveta Ozere

04.10.2012.

Tuberkuloze bērniem Latvijā

Gada laikā diagnosticēto tuberkulozes slimnieku skaits Latvijā



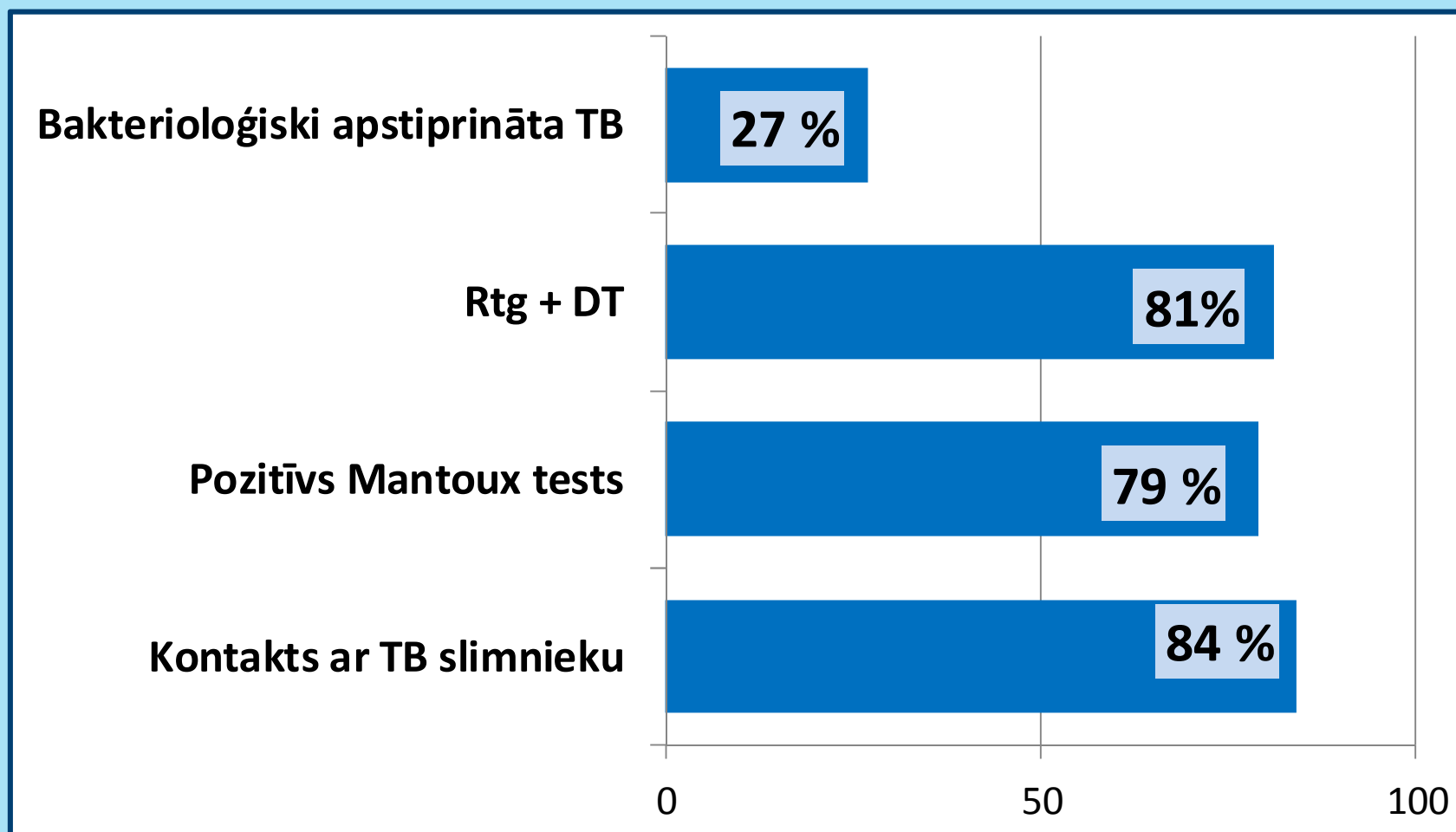
Tuberkulozes īpatnības bērniem

Tuberkuloze bērniem atšķiras no tuberkulozes pieaugušajiem

- ❑ Bērni līdz 10 gadu vecumam galvenokārt slimo ar primāro TB, kuras galvenā izpausme ir tuberkulozs intratorakālo limfas mezglu iekaisums ar vai bez nelielām izmaiņām plaušu parenhīma
- ❑ Slēgtie kazeozie bojājumi limfas mezglos un norobežotais iekaisums plaušu audos satur nelielu *M.tuberculosis* skaitu; *M.tuberculosis* bieži «nenonāk» klīniskajā paraugā, jo nav savienojuma starp bronhu un tuberkulozā iekaisuma perēkli
- ❑ **Bakterioloģisku TB apstiprinājumu bērniem iegūt iespējamās < 50% gadījumu; bakterioloģiskais apstiprinājums atkarīgs no slimības plašuma**
- ❑ Bērnu vecuma TB nav specifisku simptomu-tā norit zem citu slimību maskas (pneimoniya, recidivējoša pneimoniya, recidivējošs obstruktīvs bronhīts, bronhiālā astma, pleirīts)

Tuberkulozes diagnostika bērniem (1)

TB diagnostikā lietoto kritēriju jutība bērniem



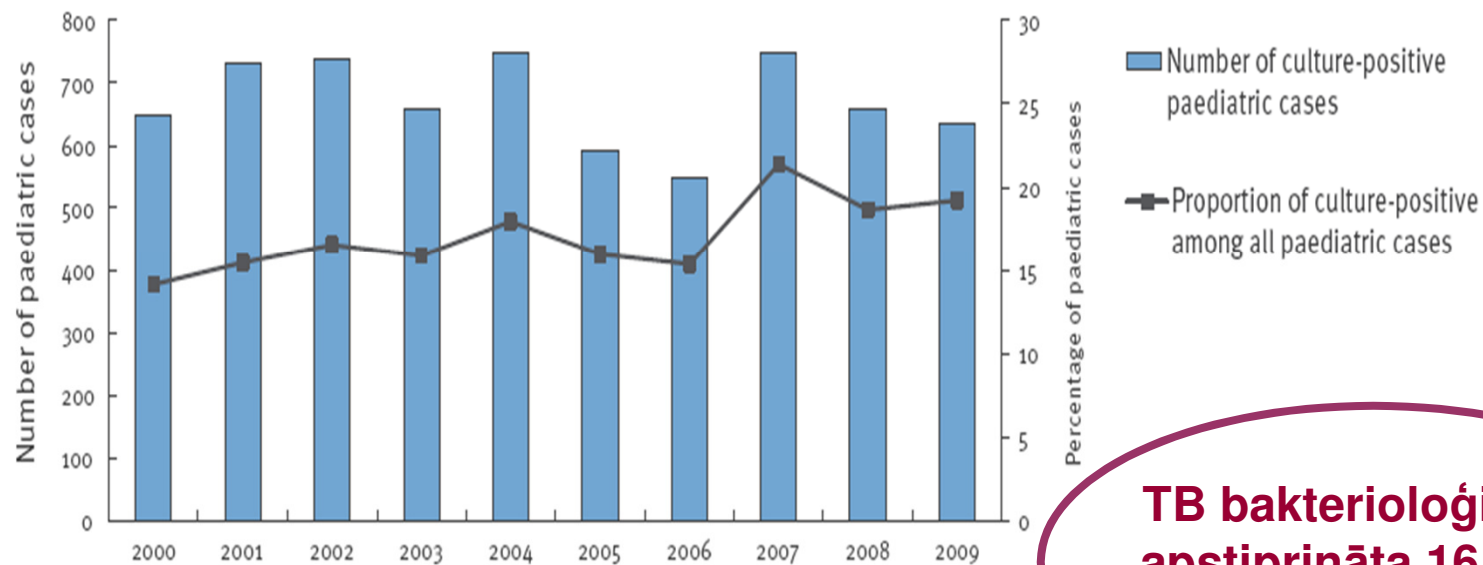
TPSC bērnu nodaļa, 2005 gads

Tuberkulozes diagnostika bērniem (2)

Bakterioloģiski apstiprināta TB bērniem Eiropas savienībā/Eiropas ekonomiskajā zonā

FIGURE 6

Culture-positive paediatric tuberculosis cases and their proportion with respect to the total paediatric cases, EU/EEA, 2000-2009



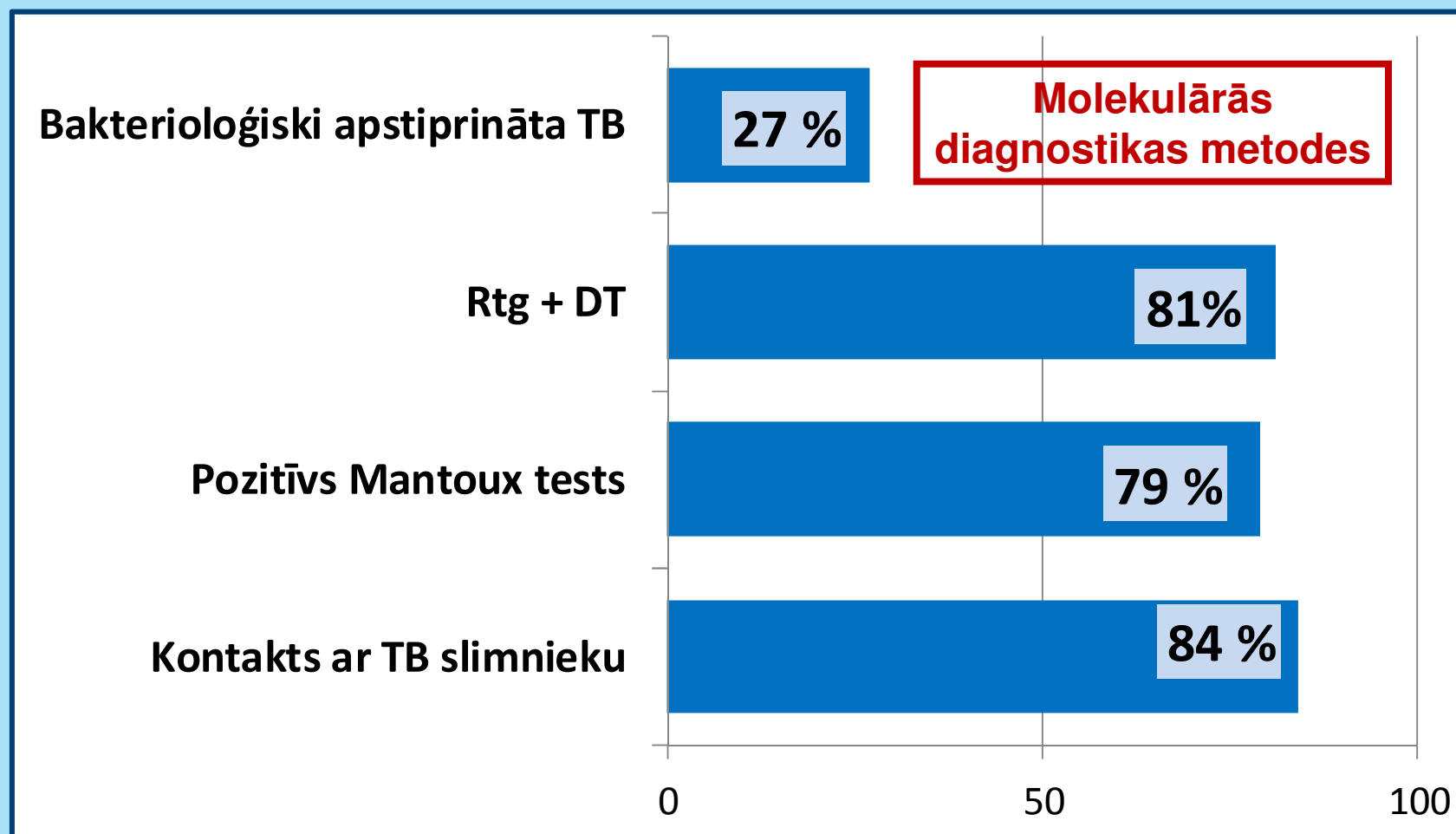
TB bakterioloģiski apstiprināta 16,9% gadījumos

EU/EEA: European Union/European Economic Area; FO: foreign origin; NP: national origin; TB: tuberculosis.

[Sandgren A, Hollo V, Quinten C, Manissero D. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. *Euro Surveill.* 2011;16(12):pii=19825.]

Tuberkulozes diagnostika bērniem (3)

TB diagnostikā lietoto kritēriju jutība bērniem



TPSC bērnu nodaļa, 2005 gads

Tuberkulozes diagnostika bērniem (4)

Molekulāro bakterioloģiskās diagnostikas metožu vieta TB diagnostikā bērniem (*Xpert[®]MTB/RIF*)

Pētījums Dienvidāfrikā

Izmeklēti **452 bērni** ar aizdomām par TB

Xpert[®]MTB/RIF metodes pielietošana deva **2 reizes** vairāk pozitīvu bakterioloģiskās izmeklēšanas rezultātu salīdzinot ar mikroskopijas metodi

Viens inducēto krēpu paraugs tika izmeklēts 452 bērniem

- Jūtība **100%**, ja krēpu iztriepē **ARB+**
- Jūtība **58,1%**, ja krēpu iztriepē **ARB-**

Divi inducēto krēpu paraugi tika izmeklēti 385 bērniem

- Jūtība **100%**, ja krēpu iztriepē **ARB+**
- Jūtība **61,1%**, ja krēpu iztriepē **ARB-**

(Mark P Nicol, Lesley Workman, Washiefa Isaacs, Jacinta Munro, Faye Black, Brian Eley, Catharina C Boehme, Widaad Zemanay, Heather J Zar. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. DOI;10;1016/S1473-3099(11)70167-0)

Tuberkulozes diagnostika bērniem (5)

Molekulāro bakterioloģiskās diagnostikas metožu vieta TB diagnostikā bērniem (*Xpert[®]MTB/RIF*)

Pētījums Tanzānijā

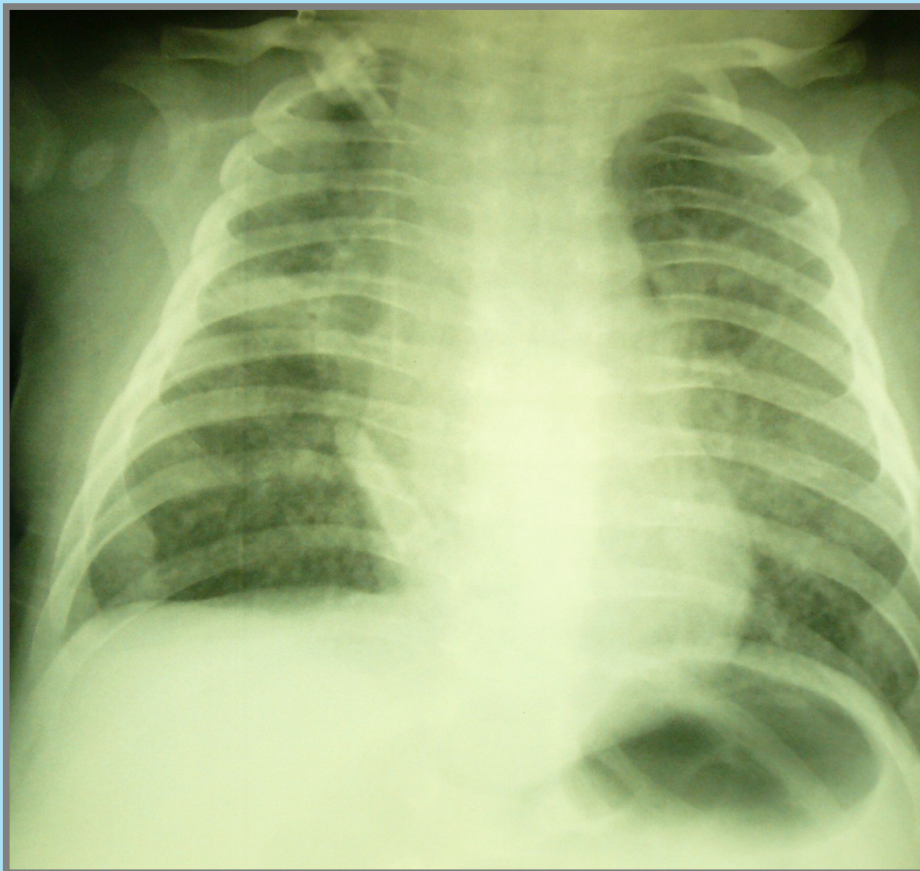
Izmeklēti 164 **bērni** no 6 nedēļu līdz 14 gadu vecumam, kuriem klīniski bija aizdomas par TB; > 50% no viņiem inficēti ar HIV

- ❑ **28 (17,1%)** diagnoze apstiprināta bakterioloģiski vismaz ar vienu pozitīvu uzsējuma rezultātu
- ❑ **21 no 28 (75%)** *Xpert[®]MTB/RIF* pozitīvs
 - 100% jutība bērniem, kuriem krēpu iztriepē ARB pozitīvas
 - 66,6% jutība krēpu iztriepē ARB negatīviem, uzsējumā MT pozitīviem bērniem
 - Jutība ievērojami lielāka izmeklējot 2 un 3 krēpu paraugus

Andrea Rachow, Petra Clowes, Elmar Saathoff et al. Increased and Expedited case detection by Xpert MTB/RIF Assay in Childhood Tuberculosis: A prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(10):1388-96)

Tuberkulozes diagnostika bērniem (6)

4 mēnešus vecs bērns klīniski smagā stāvoklī. BCG vakcināciju nav saņēmis. Kuņģa aspirāta iztriepē ARB negatīvs, *Xpert®MTB/RIF* vāji pozitīvs, uzsējumā MT pozitīvs



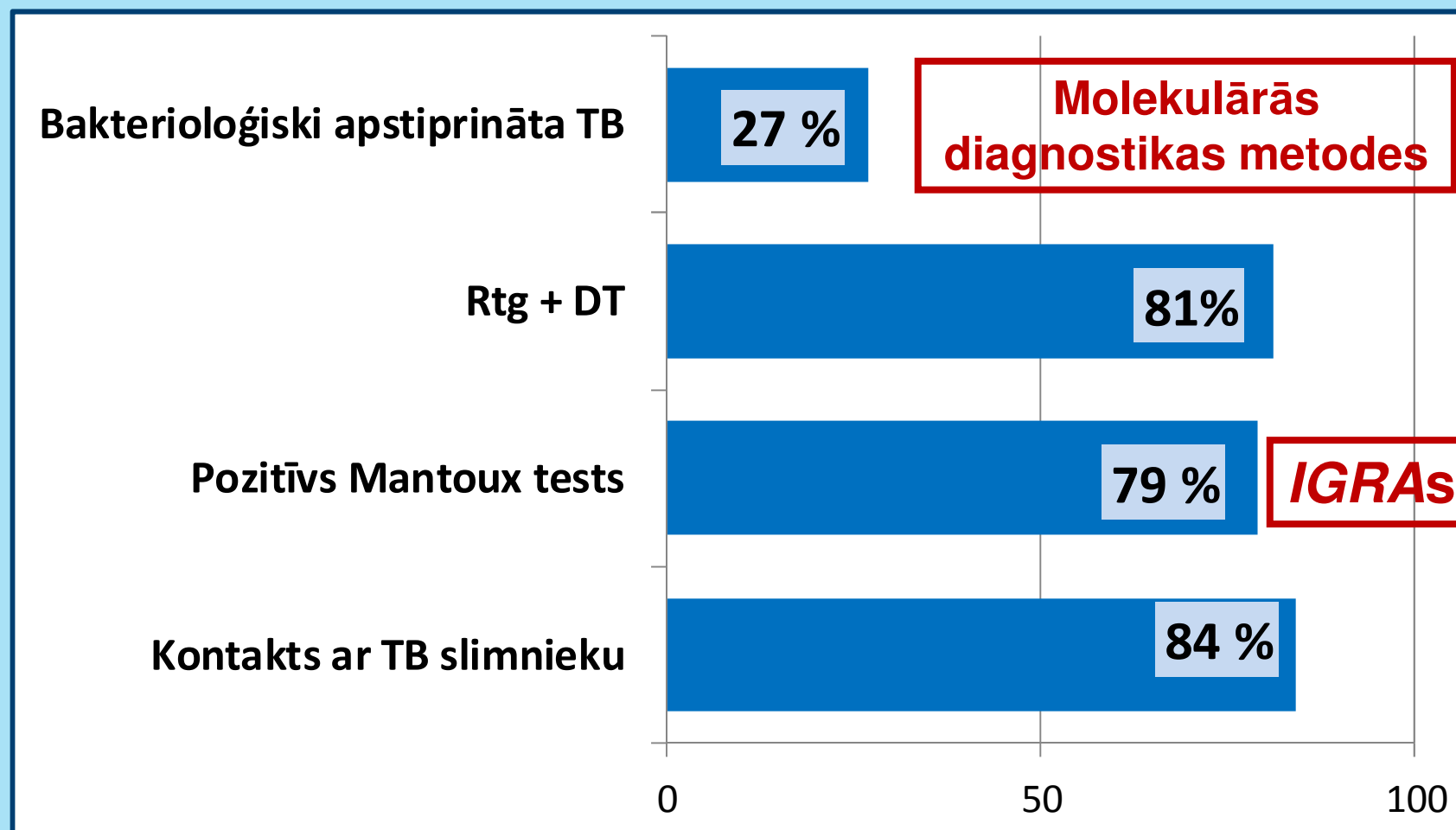
Tuberkulozes diagnostika bērniem (7)

Molekulārās bakterioloģiskās diagnostikas vieta TB diagnostikā bērniem

- Negatīvs rezultāts neizslēdz TB diagnozi
- Jutība lielāka bērniem ar plašu TB procesu
- Metožu pielietošana lietderīga bērniem ar postprimāru TB, plašām pārmaiņām plaušās un aizdomām par zāļu rezistentu infekciju

Tuberkulozes diagnostika bērniem (8)

TB diagnostikā lietoto kritēriju jutība bērniem



TPSC bērnu nodaļa, 2005 gads

Tuberkulozes diagnostika bērniem (9)

Tuberkulozes infekcijas imunoloģiskā diagnostika

1. *In vivo* Intrakutānais tuberkulīna ādas tests pēc *Mantoux* metodes

Nosaka **šūnu imūno atbildi**, kas izpaužas ar **vēlīna tipa hipersensitivitātes reakcijas** attīstību uz tuberkulīna ievadišanu

2. *In vitro* Pret *M.tuberculosis* specifiskajiem antigēniem sensibilizēto T lī izdalītā INF- γ noteikšanas metodes (*interferon- γ release assays* – *IGRAs*)

Nosaka **INF- γ** , ko izdala **sensibilizēti** cirkulējošie **T limfocīti** pēc ekspozīcijas ar *M.tuberculosis* specifiskajiem antigēniem

Tuberkulozes diagnostika bērniem (10)

IGRAs nozīme TB diagnostikā bērniem

Table 10: Sensitivity of IGRAs and TST in the diagnosis of active TB in children¹

	Mean sensitivity and SD (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	79.9 (20.9)	3	491
T-SPOT.TB	42.2 (11)	3	227
TST	65.4 (21.1)	3	n/a

Table 11: Specificity of IGRAs and TST in the diagnosis of active TB in children¹

	Mean specificity (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	85.8	1	n/a
T-SPOT.TB	84*	1	n/a
TST	89.4	2	n/a

IGRAs nevar tikt lietoti aktīvas TB izslēgšanai bērniem

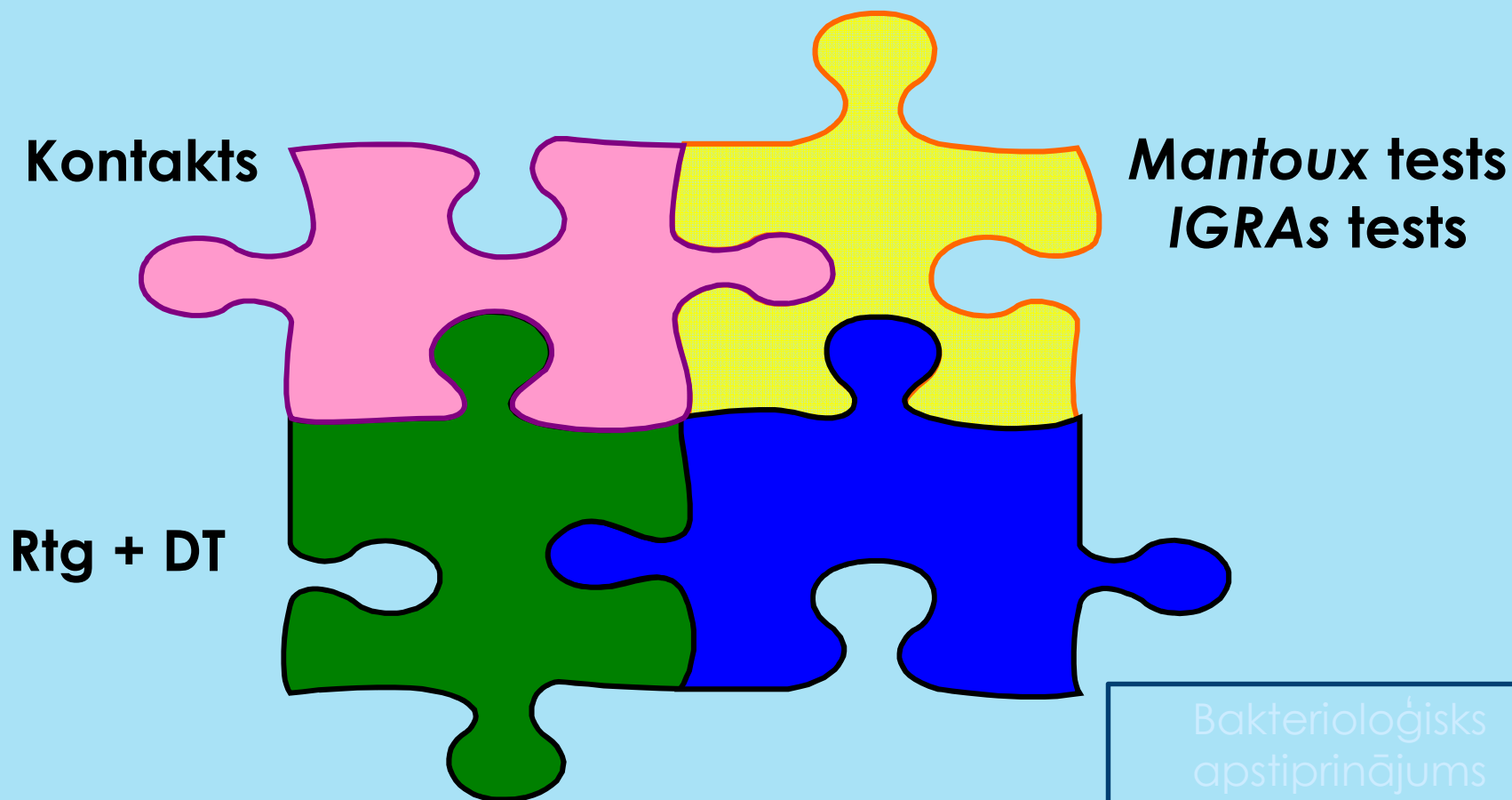
ECDC Guidance. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm;ECDC;2011.

Tuberkulozes diagnostika bērniem (11)

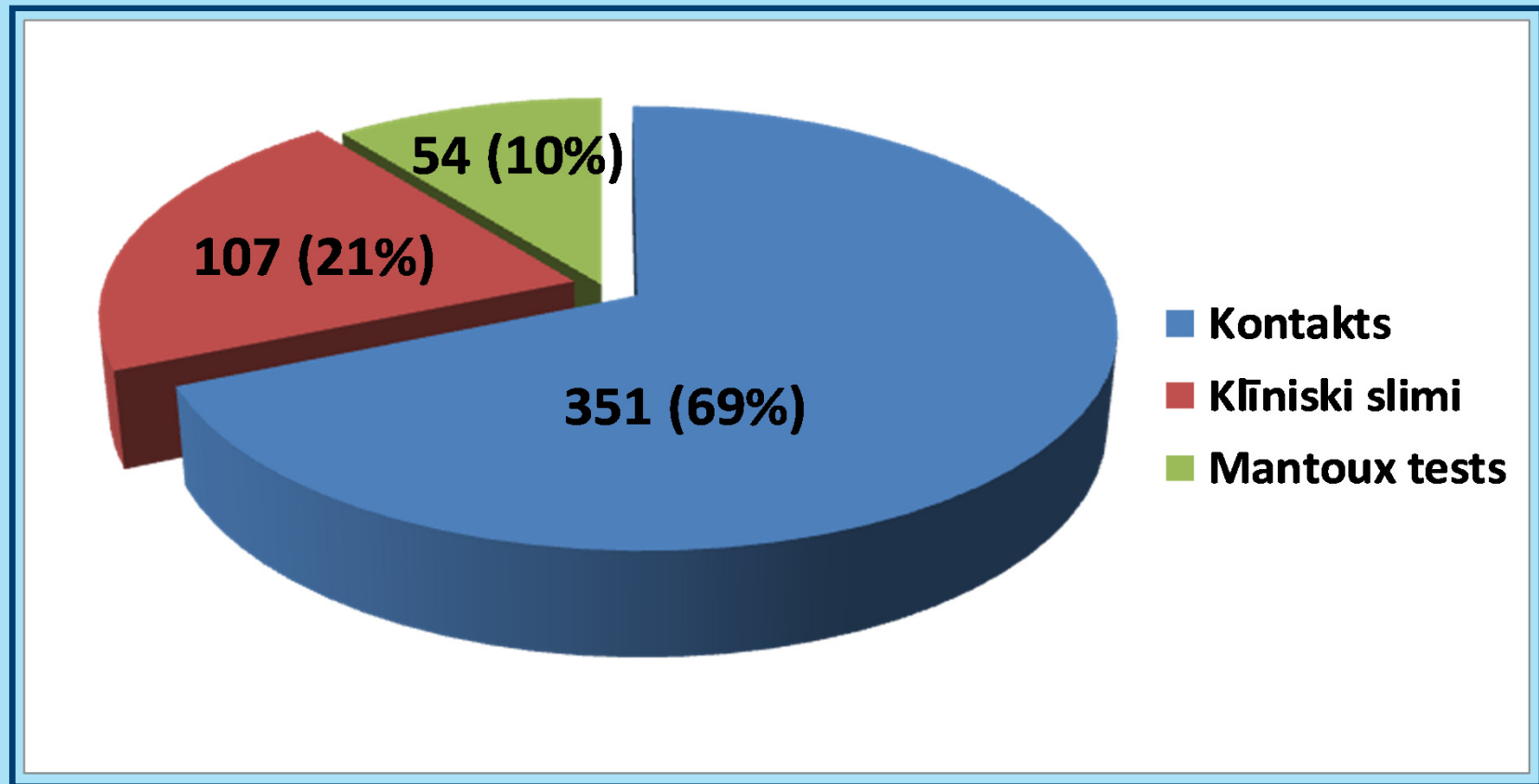
IGRAs nozīme TB diagnostikā bērniem

- Metožu jutība aktīvas TB diagnostikā nav lielāka kā tuberkulīna testam**
- Negatīvs testa rezultāts neizslēdz TB iespēju bērnam**
- Testu specifiskums augsts latentas TB infekcijas diagnostikai**

Galvenie TB diagnostikas kritēriji bērniem



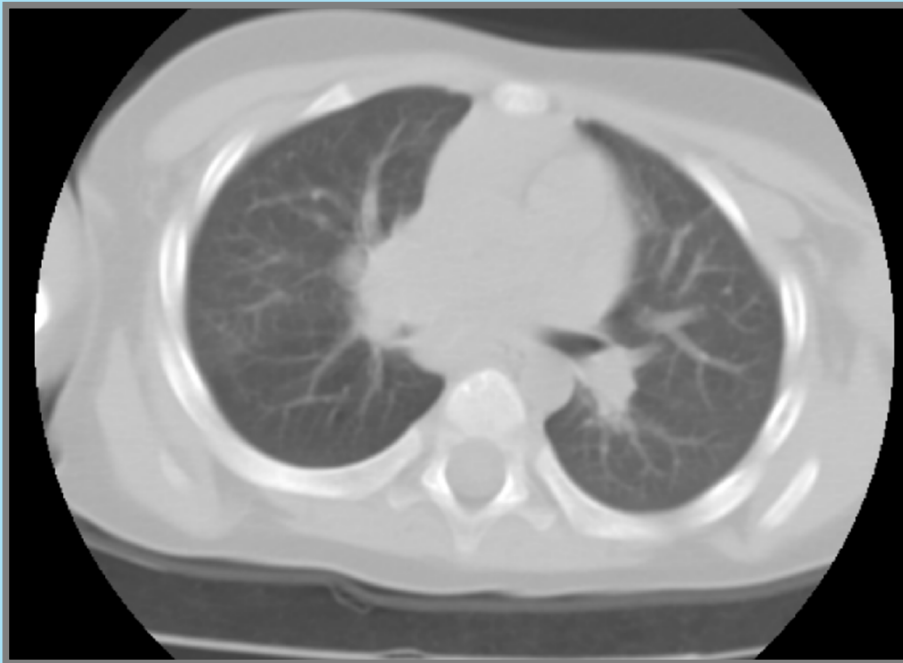
Tuberkulozes atklāšana bērniem Latvijā (1)



Dati no 2004. līdz 2011. gadam, kopā 512 bērnu

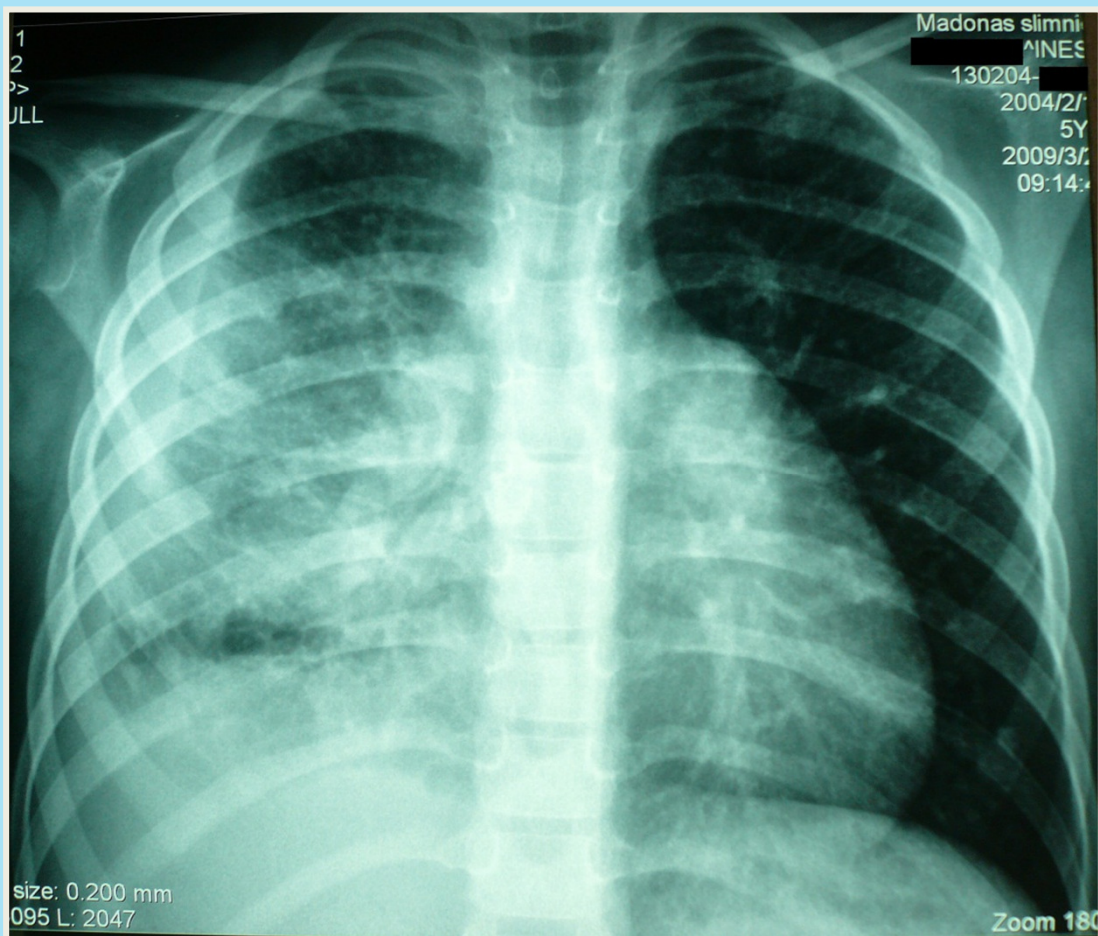
Tuberkulozes atklāšana bērniem Latvijā (2)

18 mēnešus klīniski vesels bērns, pārbaudīts profilaktiski saistībā ar kontaktu ar TB slimnieku vecotēvu. BCG nav saņēmis. Kuņģa aspirāta iztriepē ARB negatīvs, *Xpert®MTB/RIF* vāji pozitīvs, uzsējumā MT pozitīvs



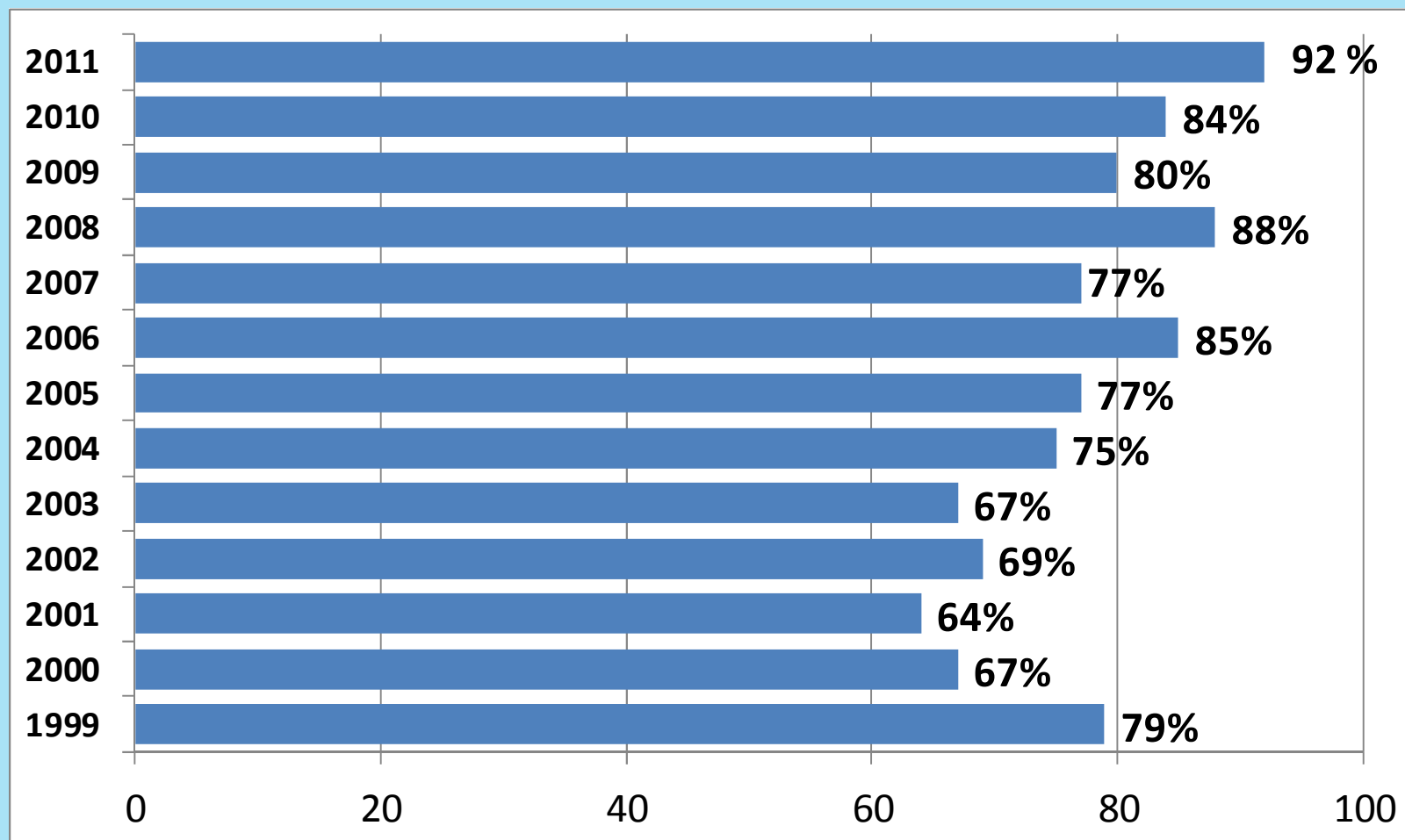
Tuberkulozes atklāšana bērniem Latvijā (3)

5 gadus vecs bērns, klīniski slimš. Inducēto krēpu paraugā ARB negatīvs, uzsējumā MT pozitīvs



Tuberkulozes atklāšana bērniem Latvijā (4)

Zināms infekcijas avots bērniem ar diagnosticētu TB



Bērnu no kontakta ar TB slimnieku izmeklēšana

Bērnus ar *M.tuberculosis* inficē galvenokārt pieaugušie plaušu un balsenes TB slimnieki, kuriem ARB pozitīva krēpu iztriepē

- ❑ Cieša kontakta rezultātā ar *M.Tuberculosis* inficējas 24-64% bērnu [Lobato et al., 2000; Schaaf et al., 2002; Raduta et al., 2004; Morrison et al. 2009]
- ❑ Kontakta izmeklēšana dod iespēju atklāt TB bērnam agrīni
- ❑ Attīstītās valstīs lielākā daļa TB gadījumu bērniem tiek atklāti profilaktiski izmeklējot saistībā ar kontaktu ar TB slimnieku
- ❑ ASV uz vienu diagnosticētu TB slimnieku vidēji tiek pārbaudīti **10 cilvēku**, kuri bija kontaktā ar šo slimnieku [Guidelines Released for Investigation of Potential Contact with Infectious tuberculosis. American Family Physician, 2006, 73 (8)]

Latvijā 2011. gadā tika pārbaudīti 374 bērni, kuriem bija kontakts ar TB slimnieku.

TB kontaktu izmeklēšana (1)

Kontaktu dalījums ņemot vērā ekspozīcijas pakāpi



C.G.Erkens, M.Kamphorst, I.Abubakar et al. Tuberculosis contact investigation in low [prevalence countries]; a European consensus. *Eur Respir J* 2010;36:925-949

TB kontaktu izmeklēšana (2)

Kontaktu dalījums ņemot vērā ekspozīcijas pakāpi

1. riņķis

Ciešs mājsaimniecības kontakts - kopīga mājsaimniecība, visu diennakti elpo to pašu gaisu, ko infekcijas avots

Ciešs ne-mājsaimniecības kontakts – nav kopīga mājsaimniecība, bet ilgstoši (> kā 40 stundas) un regulāri ir bijuši kopā un elpojuši kopīgu gaisu, vai bijuši kopā ar infekcijas avotu > kā 8 stundas šaurā telpā (mašīnas salons)

2. riņķis

Gadījuma rakstura kontakti – bieži ciemiņi, draugi, klases biedri, radnieki, darba biedri, brīvā laika pavadīšanas biedri

3. riņķis

Sabiedrības kontakti – personas, kurām varēja būt sporādisks kontakts ar infekcijas avotu (skolā, sabiedrībā, darbā u.c.)

TB kontaktu izmeklēšana (3)

Saistībā ar kontaktu ar TB slimnieku galvenokārt tiek izmeklēti bērni, kuriem ir mājsaimniecības rakstura (dzīvo kopā) kontakts ar TB slimnieku

Pielietojot ***M.Tuberculosis* genotipēšanu** var pierādīt **epidemioloģisko saistību starp ar TB slimo bērnu un domāto infekcijas avotu**

(izmantojot IS 6110 restrikcijas fragmentu garuma polimorfisma analīzi (IS 6110 RFLP) un spoligotipēšanas metodi uz membrānas 43 oligonukleotīdiem (Isogen Bioscience BV, Maarssen, the Netherlands))

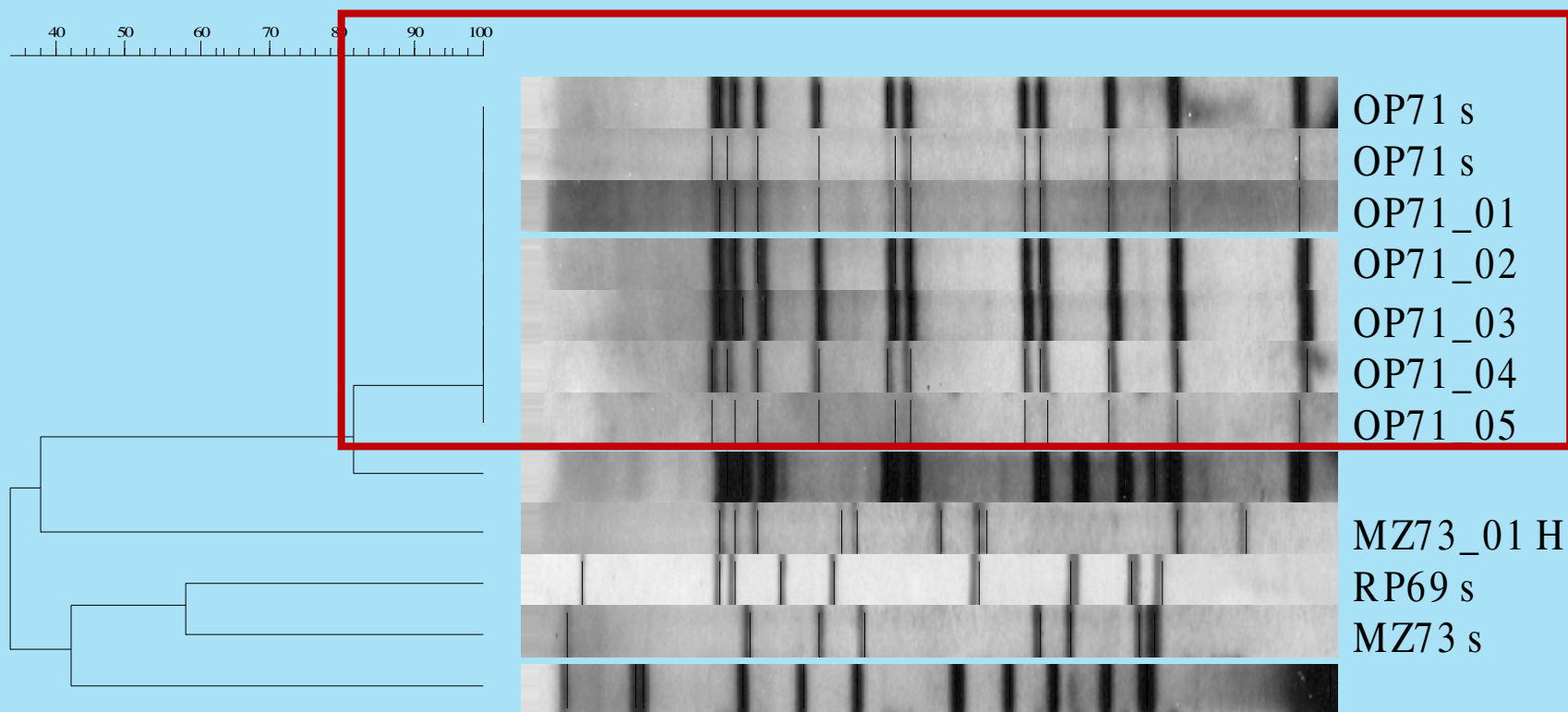
TB kontaktu izmeklēšana (4)

TPSC veiktajā pētījumā **identiski *M.tuberculosis* genomi** ar TB slimajam bērnam un viņa domātajam infekcijas avotam pierādīti **46 gadījumos**

- ❑ Cieš māsaimniecības rakstura kontakts **30** identisku genomu gadījumos
- ❑ Cieš ne-māsaimniecības rakstura un gadījuma rakstura kontakts **16 (35%)** gadījumos :
 - Kaimiņi vienā kāpņu telpā -4
 - Tantes un onkuļi -4
 - Ģimenes draugi -3
 - Skolotāja -1
 - Audzinātāja bērnu dārzā -1
 - Vecāmāte -2
 - Reizēm braukuši vienā autobusā -1

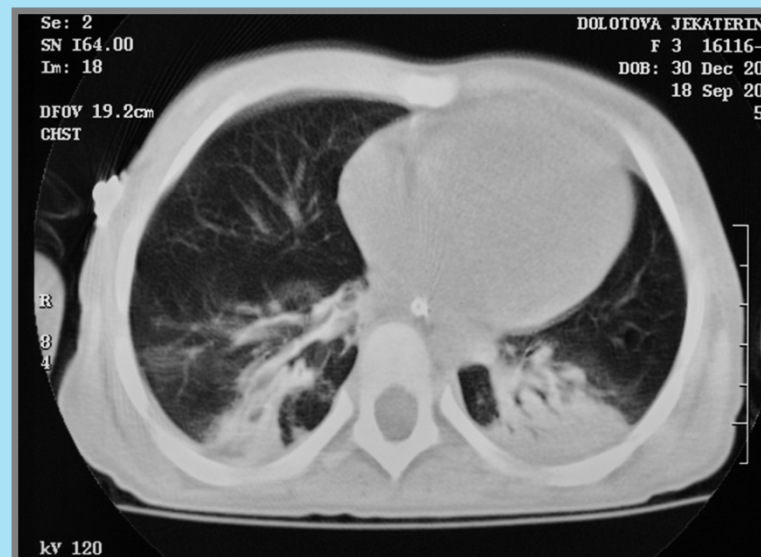
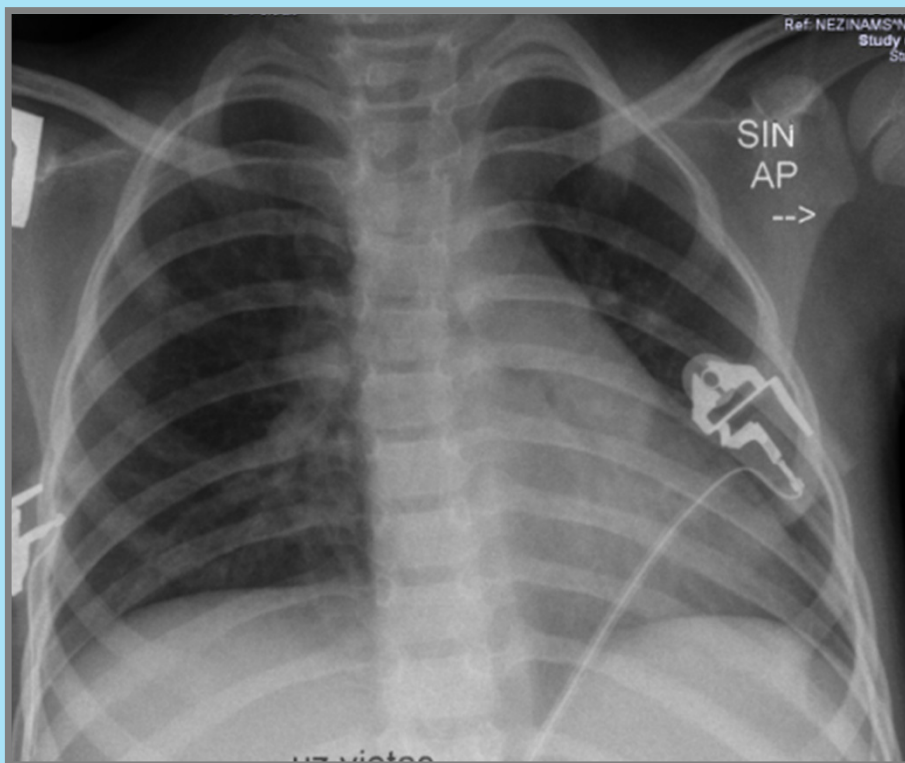
TB kontaktu izmeklēšana (5)

Identiski *M. Tuberculosis* genomi 5 TB slimniekiem, kuri 2 gadu laikā periodiski braukuši vienā autobusā



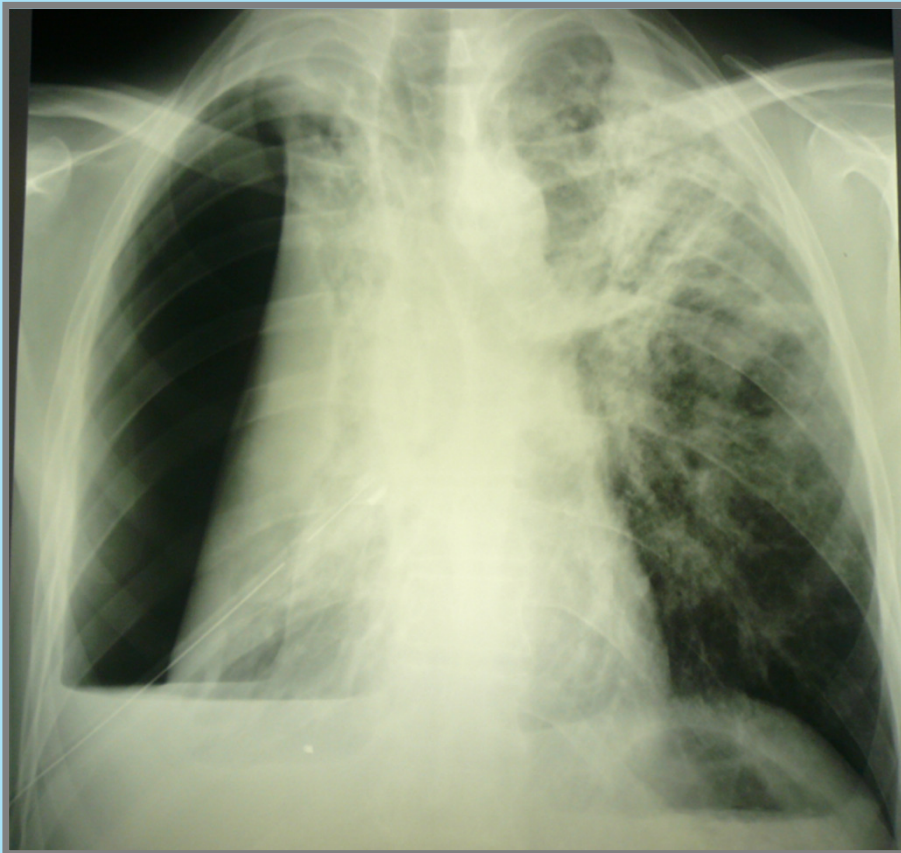
TB kontaktu izmeklēšana (7)

Pierādīta epidemioloģiska saistība ar infekcijas avotu 3 gadus vecam bērnam ar centrālās nervu sistēmas un plaušu TB no māsaimniecības rakstura kontakta



TB kontaktu izmeklēšana

Infekcijas avots bērnam ar CNS un plaušu TB



TB kontaktu izmeklēšana

11 gadus vecs bērns, klīniski slims 12 mēnešus. Ar molekulārās genotipēšanas metodi pierādīta epidemioloģiska saistība starp bērnu un infekcijas avotu radnieku



TB kontaktu izmeklēšana (8)

Kontaktu dalījums ņemot vērā ekspozīcijas pakāpi



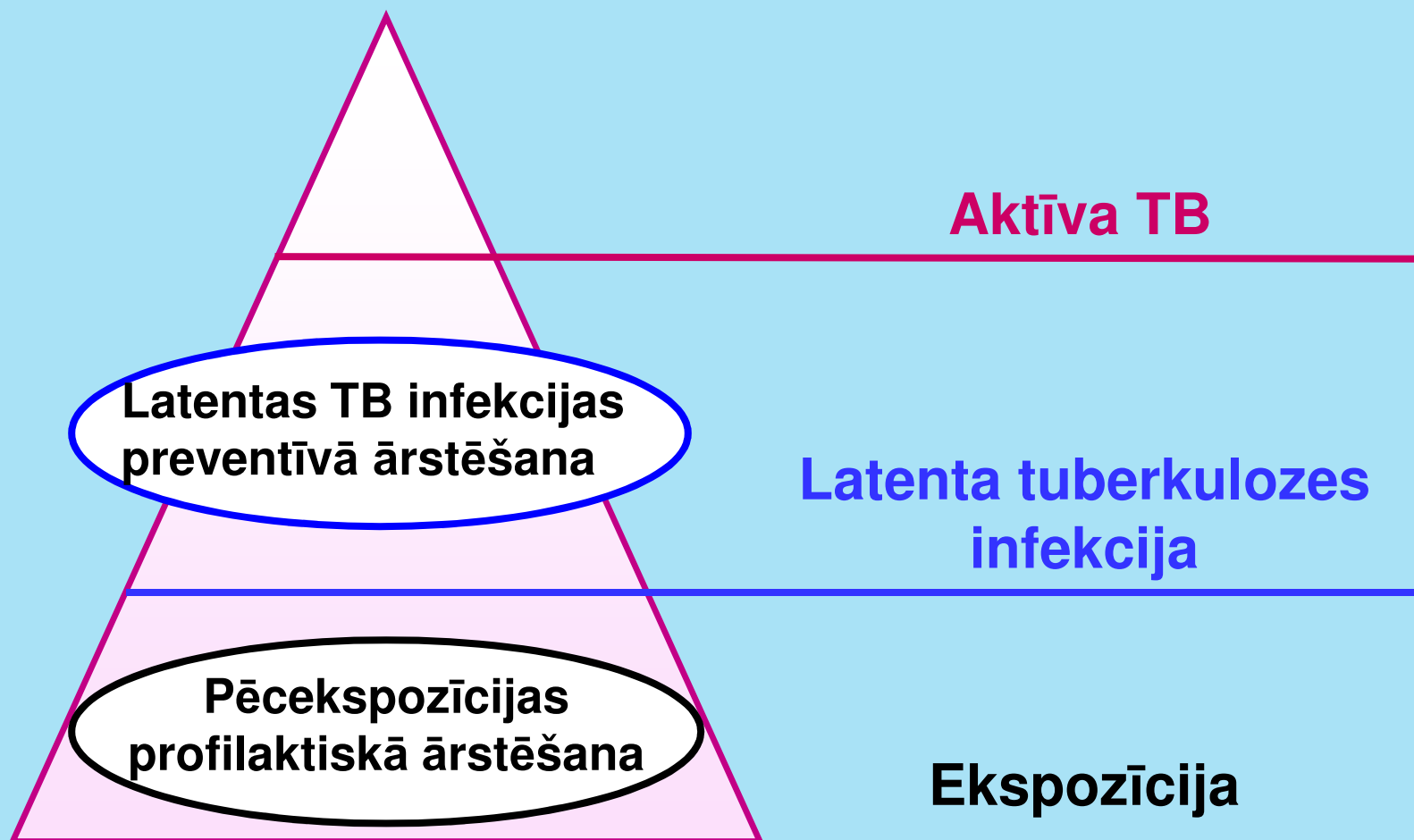
TB kontaktu izmeklēšana (9)

- ❑ Profilaktiska TB kontaktu izmeklēšana nodrošina agrīnu TB atklāšanu un veiksmīgu izārstēšanu bērniem (īpaši svarīgi tas ir zāļu rezistentas infekcijas gadījumā)
- ❑ Latvijā nepieciešams veikt plašāku un aktīvāku TB kontaktu meklēšanu un izmeklēšanu

Tuberkulozes profilakse bērniem

- ❑ Savlaicīga aktīvas tuberkulozes slimnieka atklāšana un adekvāta ārstēšana
- ❑ Specifiskā imunizācija (BCG vakcinācija)
- ❑ Profilaktiskā tuberkulozes infekcijas ārstēšana

Tuberkulozes profilaktiskā ārstēšana

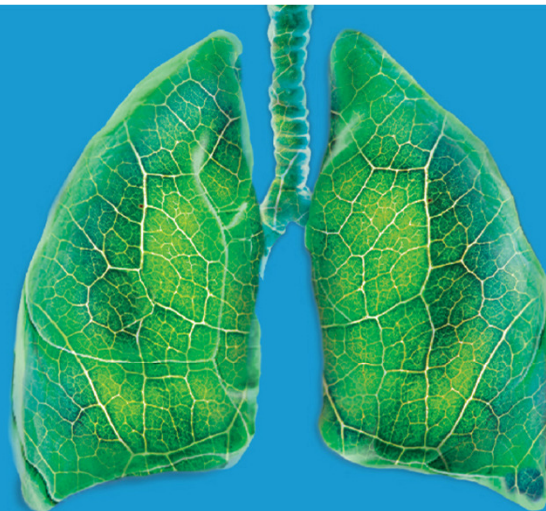


Profilaktiskai ārstēšanai lieto

Izoniazīdu 10 (7-15) mg/kg diennaktī 6 mēnešus

Latvijā ir visi priekšnosacījumi agrīnai TB atklāšanai, diagnostikai un ārstēšanai bērniem





**ELPO
VIEGLI**

PALDIES PAR UZMANĪBU !