

8. Vesternicianu Viorica. Particularitățile sănătății reproducerii la femeile născute prematur. Buletin de perinatologie. –Chișinău, 2004- №2-3. -P.90.
9. Абрамченко В.В. Активное ведение родов. -Санкт-Петербург, 1997. -С. 496-498.
10. Владимирова Н.Ю., Когут Е.П. Исходы беременности и родов у женщин, страдающих привычным невынашиванием //Российский весник перинатологии и педиатрии. -1996.- №1. -С.21-24.
11. Голота В.Я. Антенатальная охрана плода при преждевременных родах //ПАГ. - 1990. -№3. С.46-48.
12. Дуда И.В., Вавилова Л.В. Современная тактика ведения преждевременных родов //Здравоохранение Беларуси. -1994. -№2. С.50-53.
13. Кулаков В.И., Мурашко Л. Е. Преждевременные роды. Москва, 2002. -С. 6-7.
14. Кулаков В.И., Серов В.Н., Сидельникова В.М. Преждевременные роды – тактика ведения с учетом сроков гестации. Журналь Акушерства и женскихъ бользней. Санкт-Петербург, 2002. -С.13-17.
15. Курьшова К.А., Красенков В.Л. и др. Перинатальная смертность при преждевременных родах и пути ее снижения //Здравоохранение Российской Федерации. -1991. -№1. -С.11-13.
16. Сидельникова В.М., Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. Акушерство и гинекология. Москва, -2007.- №5. С.26.

TUBERCULOZA LA COPII

Valentina Vilc

Catedra Pneumoftiziologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Tuberculosis in children

Tuberculosis is one of the major infections affecting children worldwide. It causes significant morbidity and mortality, especially in infants and young children. Diagnosis of tuberculosis in children is difficult and poses problems that are not present in adults. Children with tuberculosis respond well to and tolerate the same basic treatment regimens as used for adults. The best method to prevent cases of pediatric tuberculosis is to find, diagnose, and treat cases of active tuberculosis among adults. With BCG vaccination in neonatal period (even in infancy) can undoubtedly reduce serious forms of tuberculosis.

Key - words: tuberculosis, children.

Резюме

Туберкулез у детей

Туберкулез является одной из самых распространенных инфекций, затрагивающих детей во всем мире. Это вызывает значительную заболеваемость и смертность, особенно у новорожденных и детей раннего возраста. Диагностика туберкулеза у детей затруднительна и порождает проблемы, которые не возникают у взрослых. Дети с диагностированным туберкулезом хорошо переносят те же схемы лечения, что используются у взрослых. Наилучший способ предотвращения случаев туберкулеза у детей заключается в том, чтобы выявлять, диагностировать и лечить случаи активного туберкулеза среди взрослого населения. Вакцинация ВСГ в неонатальный период (даже в младенчестве), несомненно, может привести к снижению очень тяжелых форм туберкулеза.

Acest studiu oferă informații actuale privind particularitățile tuberculozei la copii în condițiile contemporane cu scopul ameliorării depistării precoce a tuberculozei la copii cu implementarea a noilor metode de diagnostic, evaluarea eficacității diferitor regimuri de tratament, profilaxie.

Materiale și metode

studiul documentelor in domeniu a OMS, CDC, IUATLD, literatura de specialitate. Strategie căutare: documente publicate și recomandate de către OMS pentru PNCT, căutare baze de date electronice: OMS, CDC, IUATLD, medline, pubmed, Clinical Evidence, Cochrane collaboration.

Rezultatele obținute

Au fost selectate și utilizate ghidurile privind tuberculoza la copii a OMS, CDC, IUATLD, articole elaborate și publicate în ultimii 10 ani (vezi lista bibliografiei).

În aprilie 1993 OMS a declarat tuberculoza ca o urgență globală. Conform evaluărilor OMS, 1/3 din populația globului este infectată cu *M.tuberculosis*, în același timp anual 9 milioane de persoane se îmbolnăvesc de tuberculoză, din ei 3 milioane decedază. Din 9 milioane cazuri noi de tuberculoză activa înregistrate anual, circa 1 milion sunt copii în vârstă pînă la 15 ani. Peste 250.000 de copii decedază în fiecare an din cauza tuberculozei. Conform pronosticului experților în viitor se așteaptă o creștere a chimiorezistenței primare printre copii comparativ cu adulții și înrăutățirea situației epidemiologice a tuberculozei din cauza coinfecției TB/HIV/SIDA. Între 2000 și 2020, se estimează că: aproape un miliard de persoane vor fi infectate cu tuberculoză, 200 de milioane de oameni se vor îmbolnăvi de tuberculoză și 35 milioane vor deceda din cauza tuberculozei [12].

Tuberculoza la copii este reflectarea problemelor contemporanității. În trecut, tuberculoza la copii a fost neglijată, deoarece în cele mai multe cazuri, ea este paucibacilară și, prin urmare, nu contribuie în mod semnificativ la răspîndirea tuberculozei în comunitate. Ca consecință tratamentul tuberculozei la copii deseori nu se consideră prioritate în programele naționale [10]. Totuși copii duc o povară enormă a tuberculozei, în special, în zonele endemice. Dintre cele mai mult de 400 000 de cazuri noi de tuberculoză raportate de către 53 de țări din Regiunea Europeană a OMS, în anul 2005, mai mult de 15000 (4%) au fost la copii în vârstă sub 15 ani. Cu toate acestea, se consideră că nu toate cazurile de tuberculoză la copii sunt raportate. Proporția de cazuri al tuberculozei la copii variază de la 0% la 14% din numărul total de cazuri notificate în diferite țări. Din cele 1244 de cazuri de meningită tuberculoasă sau tuberculoză diseminată înregistrate în 2005 și raportate la Euro TB de 27 de țări (statele membre ale Uniunii Europene, țările Europei de Vest și de țările din Balcanii), 151 (12%) au fost la copii. România a raportat 72 (48%) din totalul de 151 de cazuri la copii [12]. Situația epidemiologică a tuberculozei la copii în Republica Moldova rămâne încordată. În anul 2007 în republică au fost înregistrate 275 copii în vârstă pînă la 18 ani bolnavi de tuberculoză (2005-336; 2006-298 bolnavi). Numărul cazurilor depistate de tuberculoza copilului depinde de răspîndirea maladiei în populație, structura de vîrstă a populației infantile, de metodele de diagnosticare utilizate și intensitatea acțiunilor în depistarea contactilor.

Principalele probleme legate de tuberculoza la copii: 1. lipsa de date; 2. dificultăți de diagnostic și tratament; 3. vaccinarea a nou-născuților cu BCG, screeningul și managementul al contactilor intradomiciliari nu întotdeauna sunt corect orientate.

În cadrul populației infantile, grupa cea mai expusă îmbolnăvirii o constituie copiii de 0-14 ani, iar din aceștia cel mai mare risc îl au copiii din primul an de viață, victime ale unor surse de contaminare deosebit de virulente. După părerea multor autori în caz de infectare cu *M. tuberculosis* a copiilor pînă la 1 ani practic în 100% cazuri se dezvoltă tuberculoza. La copii de vârstă fragedă și mai ales la primul an de viață evoluția tuberculozei este determinată de un șir de factori: factori sociali (determinați de familia copilului); particularitățile anatomo-fiziologice al organismului copilului (nedifirinciarea sistemelor bronho-pulmonar, imun și limfatic,

predominarea componentului exudativ-alternativ în reacțiile inflamatorii); dificultăți în diagnostic (manifestările clinice ale tuberculozei nu au un caracter specific, pot evalua sub diferite „măști” – IRVA, bronșită, pneumonie etc.). La sugari și copii sub 4 ani există cel mai mare risc pentru dezvoltarea meningitei tuberculoase și tuberculozei miliare în rezultatul diseminării hematogene [14]. La copii cu imunitate deprimată risc crescut se pastrează la orice vârstă.

Cunoașterea factorilor care influențează infecție TBC la copii sunt importante pentru a evalua transmiterea infecției în comunitate și pentru a adapta activitățile de control a tuberculozei. Mulți autori repartizează factorii, care favorizează apariția tuberculozei la copii în 5 grupe: medico-biologice, epidemiologice, după sex și vârstă, clinico-genealogice și sociali [15].

Pe primul loc pînă în prezent rămâne factorul epidemiologic – contactul cu bolnavii cu forme active de tuberculoză. Adultul bolnav de tuberculoză constituie rezervorul care infectează marea majoritatea a copiilor contaminați. Predomină contactul familiar, care este strîns și de durată lungă. Prevalența infecției tuberculoase și tuberculozei active, printre copii care au avut contact cu pacienții adulți la domiciliu este mai mare decât în populația generală, și riscul este semnificativ crescut în caz de contact cu adulți baciliferi [13, 15].

Infecția HIV este cel mai mare factor de risc pentru dezvoltarea tuberculozei boală la o persoană infectată cu *M. tuberculosis*. Co-infecția HIV/TB prezintă grave probleme medicale și științifice, printre ele dificultăți în diagnostic, controlul infecției, gestionare și interacțiunea între medicamentele antituberculoase și antiretrovirale. Toate aceste probleme sunt sporite la copii. Riscul de tuberculoză boală la copii cu infecție HIV este de 4-8 ori mai mare față de copiii seronegativi pentru HIV. Fără chimioprofilaxie, 40-50% din copii mici seropozitivi și 15% din copii mai mari vor prezenta simptome TB în decursul unui sau doi ani [9, 13].

Diagnosticul tuberculozei la copii este dificil și ridică probleme care nu sunt prezente la adulți. Copiii au mai puține simptome evidente de tuberculoză și un caracter paucibacilar al produselor patologice [10, 13]. În 50% cazuri noi de tuberculoză la copii debutul bolii este asimptomatic. În plus, obținerea produselor patologice este dificilă la copii. Copiii sub 12 ani, cu tuberculoză pulmonară rar produc sputa și, de obicei, nu pot expectora sputa în mod voluntar. În absența confirmării bacteriologice, considerată “standardul de aur”, diagnosticul tuberculozei la copil este mai dificil decât la adult. În Letonia, incidența tuberculozei la copii în anul 2003 alcătuia 28,8 la 100 000 de copii în vârstă pînă la 14 ani și numai la 22,7% pacienți diagnosticul a fost stabilit bacteriologic. Din cauza aceasta, au fost dezvoltate strategii alternative în diagnosticul tuberculozei la copii cu microscopia sputei negativă pentru zonele nonendemice, unde în practica clinică se folosește triada: 1. contact cunoscut cu un adult bolnav de tuberculoză, 2. testul tuberculinic cutanat pozitiv, care evidențiază infecția tuberculoasă latentă; 3. modificările radiologice sugestive pentru tuberculoză [11, 13]. Această strategie a fost recomandată și de Standardele Internaționale, dar utilizarea acestei triade este redusă considerabil în zonele endemice, unde majoritatea populației este infectată cu *M.tuberculosis* în copilărie și unde răspîndirea tuberculozei nu este limitată la contacte intradomiciliare [11]. Ca consecință, în zonele endemice diagnosticul tuberculozei în majoritatea cazurilor se bazează pe manifestările clinice și datele examenului radiologic. Cu toate acestea, simptome clinice sunt nespecifice, testele tuberculice cutanate și radiografiile cutiei toracice sunt dificile de interpretat, testele de laborator de rutină nu sunt de ajutor.

Examenul radiologic este unul din cele mai importante metode pentru stabilirea diagnosticului tuberculozei la copii. În majoritatea cazurilor se relevă adenopatie hilară și/sau paratraheală. Acestea pot fi însoțite de modificări în parenchimul pulmonar. În studii recente adenopatia hilară a fost identificată în 92% din cazurile de tuberculoză la copii sub 16 ani. Pînă în prezent în literatură se găsesc puține date despre aplicarea tomografiei computerizate în diagnosticul tuberculozei la copii. W.Kim cu coautorii, au prezentat rezultatele aplicării tomografiei computerizate la copii: la 21% pacienți a fost depistată adenopatia hilară și la 35% s-a depistat modificări în parenchimul pulmonar, care nu au fost detectate la examenul radiologic [6].

În pofida zeci de studii publicate în ultimii ani, metodele serologice nu sunt utilizate pe larg în diagnosticul de rutină al tuberculozei la adulți și copii. Serodiagnosticul ca metodă de screening în tuberculoză este o metodă controversată. Studii recente asupra antigenului MPB64 aplicat în concentrații înalte sub forma de „patchtest” demonstrează că, aceasta metodă permite diferențierea tuberculozei active și infecției tuberculoase latente cu sensibilitate 88-89% și specificitate 100%, dar totuși mecanismul biological exact rămîne neclar. Abilitatea de detecție a tuberculozei active la copii nu a fost evaluată [8].

Ca alternativă testului tuberculinic tradițional recent au apărut teste pentru detecția a interferonului γ specific produs de T limfocite sensibilizate de către antigene micobacteriene (testele QuantiFERON și ELISPOT). CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recomandă ca QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) să fie utilizat în locul testului tuberculinic cutanat, inclusiv și pentru screening-ul copiilor [7]. La moment sunt puține date despre performanța folosirii QFT-G la copii. Studiu efectuat în Italia, a demonstrat că utilizând testul QFT-G rezultate nederminate au fost înregistrate la 32% copii în vârstă pînă la 5 ani [3]. Această observație a fost dovedită și de studiul efectuat în Australia, care a raportat că 17% de QFT-G teste a produs rezultate nederminate la copii și concordanța între QFT-G și testul tuberculinic cutanat a fost $\kappa = 0.3$ [2].

Folosirea PCR pentru detectarea *M. tuberculosis* la copii nu a fost evaluată pe scară largă. Se pare că PCR putea să fi utilă, dar limitată în evaluarea tuberculozei la copii. Un rezultat negativ PCR nu exclude diagnosticul de tuberculoză, precum și un rezultat pozitiv nu-l confirma. Gomez-Pastrana D și coaut. au investigat valoarea PCR în diagnosticul tuberculozei active la copii. Sensibilitatea PCR a fost de 56,8% din copiii cu boală activă din punct de vedere clinic (cultură: 37,8%; microscopia sputei: 13,5%). PCR poate fi deosebit de utilă în evaluarea pacienților cu imunitate scăzută, la copii cu boli pulmonare. PCR poate fi, de asemenea, ajutor în stabilirea diagnosticului de tuberculoză extrapulmonară [4].

Tratamentul tuberculozei la copii se face standartizat și strict supravegheat de personalul medical. În general, regimurile de administrare recomandate pentru adulți sunt valabile și pentru copii și adolescenți. Obiectivul primar de diferență între tratament pentru adulți și copii este folosirea ethambutolului. Una dintre reacțiile adverse ethambutolului este scaderea acuității vizuale. Deoarece acest efect este dificil de a monitoriza la copii de vârstă mică, ethambutolul de obicei nu este recomandat pentru copiii sub opt ani [13]. Cele mai multe studii clinice efectuate în legătură cu tratamentul copiilor au utilizat un regim de administrare de 6 luni a izoniazidei și rifampicinei, în primele 2 luni fiind adăugată pirazinamida. Această combinație de 3 medicamente a avut o rată de succes mai mare de 95% și o rată a reacțiilor adverse la medicamente mai mică de 2%. Tratamentul optimal al tuberculozei pulmonare la copii și adolescenți cu infecția HIV nu este cunoscut. Academia Americană de Pediatrie recomandă ca terapia inițială să includă întotdeauna cel puțin 3 medicamente antituberculoase, iar durata totală a tratamentului să fie de cel puțin 9 luni.

Tratamentul infecției tuberculoase latente (chimioprofilaxia) este efectuat cu scopul de a preveni evoluția spre tuberculoza activă a persoanelor infectate. Chimioprofilaxia constă în monoterapie cu izoniazidă 5 mg/kgc/zi timp de 6 luni. Nu există un consens internațional privind indicațiile și schemele terapeutice folosite pentru tratamentul chimioprofilactic al contactilor pacienților cu TB MDR. În cazul contactilor imunocompetenți se recomandă numai supravegherea fără tratament, timp de minim 2 ani [13].

Eficiența protecției postvaccinale este o problemă controversată pe plan mondial, însă, în majoritatea țărilor vaccinarea BCG este inclusă în programele de vaccinare obligatorii, pe considerentul reducerii morbidității și a formelor severe de boală la copii mici (meningita tuberculoasă și tuberculoza miliară). În favoarea utilizării vaccinului BCG sunt rezultatele meta-analizei publicațiilor despre eficiența acestui vaccin în prevenirea tuberculozei. *Brewer T.F.* a efectuat meta-analiza 1264 publicații anterior și 70 studii selectate referitor la evaluarea eficacității vaccinului Calmette-Guerin (BCG) pentru prevenirea tuberculozei. Date din 26 de studii au fost incluse în analiză, ele demonstrând că vaccinarea cu BCG reduce semnificativ

riscul tuberculozei cu aproximativ 50%. Acest nivel de protecție persistă la un număr de grupuri definite prin vârstă de vaccinare. Vaccinarea cu BCG a fost semnificativ asociată cu reducerea în incidența tuberculozei pulmonare și extrapulmonare [1]. În prezent noi cercetări au elaborat mai mult de 200 vaccinuri candidați. Unele din aceste vaccinuri sunt folosite în trialurile clinice. Evaluarea clinică acestor noi vaccinuri trebuie să fie prevăzute să acopere populația heterogenă cu mari variații a reacțiilor imune [5].

Noua Strategia OMS Stop TB, lansată în 2006, are scopul de a asigura accesul echitabil la îngrijiri medicale de standard internațional pentru toți pacienții, indiferent de vârstă, sex, infecțiozitate sau de starea clinică. Fiecare program național TBC ar trebui să includă în mod constant managementul tuberculozei la copii, ca parte a activităților de rutină [10].

Concluzii

Un bun program de control al tuberculozei, care va asigura diagnosticarea precoce și tratamentul adulților cu forme contagioase de tuberculoză este cel mai bun mod de a preveni tuberculoza la copii.

Bibliografie

1. Brewer T.F. *Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature. Clin Infect Dis. 2000 Sep; 31 Suppl 3:S64-7.*
2. Connell T G, Curtis N, Ranganathan S C, *et al.* Performance of a whole blood interferon gamma assay in detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. *Thorax* 2006; 61:616–20.
3. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, *et al.* Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet* 2006;367:1328–34.
4. Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, Barrio AM, Andrés A, Navarro J. Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. *Pediatr Pulmonol.* 1999 Nov;28(5):344-51
5. Haile M, Kallenius G. *Recent developments in tuberculosis vaccines. Curr Opin Infect Dis.* 2005 June;18(3):211-5.
6. Kim W.S., Moon W.K.//AJR Am. J. Roentgenol. – 1997. – Vol.168. – P.1005-1009
7. Mazurek G H, Jereb J, Lobue P, *et al.* Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:49–55.
8. Nakamura RM, Einck L, Velmonte MA, *et al.* Detection of active tuberculosis by an MPB-64 transdermal patch: a field study. *Scand J Infect Dis* 2001;33:405–7.
9. Rekha B, Swaminathan S. Childhood tuberculosis - global epidemiology and the impact of HIV. *Paediatr Respir Rev.* 2007 Jun;8(2):99-106. Epub 2007 Jun 4.
10. Stop TB Partnership and World Health Organization. *The global plan to stop TB 2006–2015.* Geneva: World Health Organization, 2006
11. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care. <http://www.tbcta.org> The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006:26–7.
12. World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005.* Geneva: WHO, 2005
13. World Health Organization. *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children.* Geneva: World Health Organization, 2006.
14. Васильев Н.А., Гаврилов А.А. и др. Туберкулезная инфекция у детей раннего возраста. // *Лечащий врач.* №6, 1998г.
15. Губкина М.Ф., Овсянкина Е.С. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков. // *Пробл. туб.* – 2005. - № 2. – с. 10-13