Finansuojama iš Europos socialinio fondo.

Projekto vykdytojas:
Lietuvos vaikų pulmonologų draugija

LIETUVOS VAIKŲ PULMONOLOGŲ DRAUGIJA
VILNIAUS UNIVERSITETAS
LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

LIETUVOS VAIKŲ TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO METODIKA

Arūnas Valiulis (red.), Valdonė Misevičienė, Dalia Steponavičienė, Elena Sučilienė, Inga Ivaškevičienė, Ginreta Valinčiūtė, Artūras Kilda

Įrodymais pagrįstos
metodinės rekomendacijos visų specialybių gydytojams, slaugytojams, visuomenės sveikatos specialistams

VILNIUS

2019

LIETUVOS VAIKŲ TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO METODIKA: ĮRODYMAIS PAGRĮSTOS METODINĖS REKOMENDACIJOS

Rekomendacijos skiriamos visų specialybių gydytojams, slaugytojams, visuomenės sveikatos specialistams

© Rengėjai:

prof. habil dr. **Arūnas Valiulis** (redaktorius ir sudarytojas), Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika ir Sveikatos mokslų instituto Visuomenės sveikatos katedra; Lietuvos vaikų pulmonologų draugijos pirmininkas

doc. dr. **Valdonė Misevičienė**, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno medicinos akademijos Vaikų ligų klinika

Dalia Steponavičienė, Kauno klinikinė ligoninė, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno medicinos akademijos Šeimos klinika

dr. **Elena Sučilienė**, Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas

Ginreta Valinčiūtė, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Sveikatos mokslų instituto Visuomenės sveikatos katedra

dr. **Inga Ivaškevičienė**, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika; Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas

Ginreta Valinčiūtė, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Sveikatos mokslų instituto Visuomenės sveikatos katedra

doc. dr. **Artūras Kilda**, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno medicinos akademijos Vaikų chirurgijos klinika

Recenzentai:

doc. dr. Vaidotas Urbonas, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika, Lietuvos pediatrų draugijos pirmininkas

prof. dr. Rimantas Stukas, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Sveikatos mokslų instituto Visuomenės sveikatos katedra

prof. dr. Vytautas Kasiulevičius, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika

Parengta Lietuvos vaikų pulmonologų draugijos vykdant ES struktūrinių fondų lėšų bendrai finansuojamą projektą „Lietuvos vaikų tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo metodikos parengimas“, projekto Nr. J02-CPVA-V-10-0001,
SAM įsakymas Nr. V-78, 2019-01-18.

www.pediatrija.org
www.bpc2019.eu
www.sam.lt

SANTRUMPOS

BCG – skiepas nuo tuberkuliozės (*Bacillus Calmette-Guérin*)
CNS TB – centrinės nervų sistemos tuberkuliozė
DVA TB – daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė (angl. *Multi-drug resistant TB*)
DOTS - tiesiogiai stebimo trumpo gydymo kurso programa
(angl. *Directly Observed Treatment Short Course*)
E – etambutolis
ECDC – Europos ligų kontrolės ir prevencijos centras
(angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*)
H – izoniazidas
IGRA – gama interferono tyrimas (angl. *Interferon-gamma realease assay*)
ĮTM – įodinis tuberkulino mėginys
LTBI – latentinė tuberkuliozės infekcija
MM – *Mantoux* mėginys (įodinis tuberkulino mėginys)
MR – *Mantoux* reakcija
NICE – Nacionalinis sveikatos ir slaugos kompetencijos institutas
(angl. *National Institute for Health and Care Excellence*)
P – protionamidas
PASR – paraaminosalicilo rūgštis
PGR – polimerazių grandinės reakcija
PSO – Pasaulio sveikatos organizacija
PTBK – pirminis tuberkuliozės kompleksas
R – rifampicinas
RAB – rūgštims atsparios bakterijos
S – streptomicinas
TB – tuberkuliozė
TLK-10AM – Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos Australijos modifikacija
TLTB – tarpuplaučio limfmazgių tuberkuliozė
TM – tuberkuliozės mikobakterijos
TV – tuberkulino vienetas
VNTB – vaistai nuo tuberkuliozės
VTB – vaikų tuberkuliozė
Z – pirazinamidas
ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas
XDR TB – vaistams ypač atspari tuberkuliozė (angl. *Extensively Drug Resistant Tuberculosis*)

TURINYS

1. **Įvadas**
2. **Apibrėžimai ir etiologija**
3. **Pagrindinės sąvokos ir terminai**
4. **Vaikų tuberkuliozės klasifikacija**
   4.1. Tuberkuliozė pagal tarptautinę ligų klasifikaciją (TLK-AM-10)
   4.2. Vaikų tuberkuliozės skirstymas pagal pažeidimo vietą
   4.3. Vaikų tuberkuliozės registracija
5. **Vaikų tuberkuliozės ypatumai**
6. **Vaikų tuberkuliozės rizikos veiksniai**
7. ***M. tuberculosis* infekcijos plitimas organizme**
8. **Tuberkuliozės klinikiniai simptomai ir požymiai**
   8.1. Vaikų tuberkuliozei būdingi klinikiniai simptomai
   8.2. Vaiko, kuriam įtariama tuberkuliozė, klinikinis ištyrimas
9. **Svarbiausi vaikų tuberkuliozės diagnostikos metodai**
   9.1. Diagnostika tuberkulinu
   9.2. Gama interferono tyrimo vaidmuo diagnozuojant vaikų tuberkuliozę
   9.3. Tuberkuliozės mikobakterijų paieška
   9.4. Radiologiniai vaikų tuberkuliozės ypatumai
10. **Latentinė tuberkuliozės infekcija**
   10.1. Vaikų latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostikos kriterijai
   10.2. Vaikų patikros dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos rekomendacijos Lietuvoje
   10.3. Kontaktas su tuberkulioze sergančiais asmenimis
   10.4. Latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymo indikacijos pagal PSO, ECDC ir NICE rekomendacijas
   10.5. Latentinės tuberkuliozės infekcijos specifinis gydymas atsižvelgiant į PSO rekomendacijas
   10.6. Ilgalaikio stebėjimo dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos rekomendacijos Lietuvoje
11. **Vaikų kvėpavimo organų tuberkuliozė**
   11.1. Klinikinės kvėpavimo organų tuberkuliozės formos
   11.2. Pirminės kvėpavimo organų tuberkuliozės formos
   11.3. Antrinės kvėpavimo organų tuberkuliozės formos
12. **Kitos vaikų tuberkuliozės klinikinės formos**
13. **Vaikų tuberkuliozės diagnostikos kriterijai**
14. **Vaikų tuberkuliozės gydymas**
   14 .1. Vaikų gydymo organizavimo principai ir DOTS įgyvendinimo programa Lietuvoje
      14.1.1. Bendrosios praktikos gydytojų ir pediatrų teikiama pagalba
      14.1.2. Vaikų pulmonologo, dirbančio ambulatorinėje grandyje, teikiama pagalba
      14.1.3. Vaikų pulmonologo, dirbančio stacionare (antrinis / tretinis lygis), teikiama pagalba
      14.1.4. Ikistacionarinis ir stacionarinis gydymas
      14.1.5. Specializuoto stacionarinio gydymo indikacijos
      14.1.6. Invaziniai chirurginiai metodai
   14.2. Vaistai nuo tuberkuliozės
   14.3. Pagrindiniai tuberkuliozės gydymo principai ir etapai (adaptuota pagal PSO, 2014–2018 m. rekomendacijas)

14.4. Naujai išaiškintos vaistams jautrios vaikų tuberkuliozės gydymas
14.5. Pakartotinio tuberkuliozės atvejo gydymas
14.6. Vaistams atsparios tuberkuliozės gydymo rekomendacijos
14.6.1. Vienam ir daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės gydymas
14.6.2. Rifampicinui atsparios vaikų tuberkuliozės gydymas
14.6.3. Daugeliui vaistų ir ypač atsparios vaistams vaikų tuberkuliozės gydymo principai
14.6.4. Daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės gydymas
14.6.5. Ypač atsparios vaistams tuberkuliozės gydymas
14.6.6. Vaistams atsparios vaikų tuberkuliozės gydymo efektyvumo vertinimas
14.7. Ekstrapulmoninės tuberkuliozės gydymas
14.8. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistus nuo tuberkuliozės
14.9. Kiti vaistai, vartojami vaikų tuberkuliozei gydyti
14.10. Tuberkulioze sergančio vaiko gydymo režimas ir mityba
15. Tuberkuliozė ir motinystė
16. Tuberkuliozė ir ŽIV infekuoti vaikai
17. Specifinė tuberkuliozės profilaktika BCG vakcina
17.1. BCG vakcinacija: nauda, indikacijos ir kontraindikacijos
17.2. Normali reakcija į BCG skiepą ir dažniausi nepageidaujami reiškiniai
17.3. BCG skiepo sukeltų nepageidaujamų reiškinių gydymo gairės
18. Priedai
19. Literatūra

1. ĮVADAS

XXI amžiaus pradžioje tuberkuliozė (TB) išlieka viena dažniausių ir didžiausią mirštamumą sukeliančių infekcijų pasaulyje. Daugiau nei 1,7 milijardai žmonių yra užsikrėtę tuberkuliozės mikobakterijomis, apie 10 milijonų kasmet suserga TB ir apie 1,6 milijonai žmonių nuo jos miršta. Nors pastaraisiais metais sergamumas ir mirštamumas nuo šios ligos visuotinai mažėja, iki šiol TB kelia daug medicininių, socialinių ir ekonominių problemų.

Vaikų TB vidutiniškai sudaro apie 10 proc. visų TB ligos atvejų, vaikų tuberkuliozė dažnai yra neužkrečiama, todėl dėmesys šiai sričiai daugelyje šalių yra nepakankamas.

Lietuvoje bendras sergamumas TB jau kurį laiką taip pat mažėja ir 2017 m. sudarė 44,5 atvejus, 2018 m. – 37,8 atvejus 100 tūkstančių gyventojų. Vis dėlto atvira TB sergančių žmonių skaičius nemažėja, išgydymo efektyvumas tėra 84 proc., o tuberkuliozės mikobakterijų (TM) atsparumas vaistams yra vienas didžiausių pasaulyje. Vaikų sergamumas TB ilgus metus iki 2011 m. svyravo maždaug nuo 16 iki 21 atvejo 100 000 vaikų, tačiau nuo 2012 m. iki 2014 m. šie skaičiai ėmė smarkiai mažėti ir 2014 m. registruota tik 7,1 atvejis 100 000 vaikų (iš viso 38 vaikai). Deja, vėliau vaikų sergamumas vėl ėmė didėti ir 2015 m. buvo registruota 58, 2016 m. – 69, 2017 m. – 71 vaikų tuberkuliozės atvejis. Tokie skaičiai beveik penkis kartus viršija Europos vidurkį, todėl akivaizdu, kad trūksta visuomenės švietimo bei visų sveikatos priežiūros grandžių dėmesio TB profilaktikai ir valdymui. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) yra pasiūliusi bendrą strategiją svarbiausiems kovos su TB uždaviniams spręsti, tačiau taip pat rekomendavo sukurti ir stiprinti nacionalines kovos su TB programas.

2006 m. Lietuvos vaikų pulmonologų draugijos iniciatyva bendromis Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinikos ir Kauno medicinos universiteto (dabar – Lietuvos sveikatos mokslų universitetas) Vaikų ligų klinikos ir Lietuvos pediatrų draugijos jėgomis išleistos pirmosios nacionalinės metodinės rekomendacijos „Lietuvos vaikų tuberkuliozės diagnostikos, gydymo ir kontrolės sutarimas: įrodymais pagrįstos metodinės rekomendacijos gydytojams“ (redaktorius – prof. A. Valiulis). Vykdant Lietuvos sveikatos apsaugos ministerijos (SAM) ir ES Socialinio fondo projektą „Asmens sveikatos priežiūros kokybės gerinimas reglamentuojant rizikingiausius pacientų saugai diagnostikos ir gydymo protokolus“, 2014 m. sukurtas vaikų TB diagnostikos ir gydymo protokolas (redaktorius – prof. A. Valiulis).

Pastaraisiais metais įvyko reikšmingų pokyčių vaikų TB diagnostikos, gydymo, profilaktikos srityse, sukurti nauji diagnostikos metodai, nauji vaistai ir gydymo schemos, todėl iškilo kompleksinės vaikų TB prevencijos, diagnostikos, gydymo ir kontrolės metodikos poreikis. „Lietuvos vaikų tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo metodika“ parengta vykdant 2014–2020 m. ES fondų investicijų veiksmų programos 8 prioriteto „Tuberkuliozės profilaktikos, diagnostikos ir gydymo paslaugų kokybės ir prieinamumo gerinimas“ projektą Nr. J02-CPVA-V-10-0001 (SAM įsakymas Nr. V-78, 2019-01-18) ir skiriama visų specialybių gydytojams, slaugytojams, visuomenės sveikatos specialistams.

2. APIBRĖŽIMAS IR ETIOLOGIJA

- **Tuberkuliozė**, arba **džiova** (graikiškai *phthisis*) – lėtinė infekcinė, tuberkuliozės mikobakterijų sukeliama liga, morfologiškai pasireiškianti granulominiu nekroziniu uždegimu ir dažniausiai pažeidžianti kvėpavimo organų sistemą. Labiausiai paplitęs ligos sukėlėjas – *Mycobacterium tuberculosis* (TM), tačiau galimos ir kitos TM komplekso bakterijos – *Mycobacterium bovis, Mycobacterium africanum.*
- TM plinta aerozoliniu būdu su infekcijos pernešėjais tarnaujančiomis smulkiomis dalelėmis, kurių dydis mažesnis nei 5 mikronai. Jos itin lengvos ir gali ilgai tvyroti ore (priešingai nei oro lašiniu būdu plintančių infekcijų, tokių kaip gripas, lašeliai, kurie yra sunkūs ir nusičiaudėjus, pakosėjus greitai nusėda ant aplinkinių daiktų). Ore tvyrančias daleles lengva įkvėpti ir užsikrėsti TM, todėl prižiūrint TB sergančius pacientus labai svarbu dėvėti respiratorius (3D kaukes, kurios turi filtrus ir apsaugo nuo TM įkvėpimo). Rečiau TM užsikrečiama per virškinamąjį traktą, tiesioginio kontakto per pažeistą odą, taip pat per placentos kraujagysles, amniono vandenis ar infekuotas gimdos takų išskyras. TM plinta oro lašiniu būdu.
- Infekcijos šaltinis yra aktyvia plaučių TB sergantys asmenys, kurie išskiria bakterijas kosėdami, čiaudėdami, spjaudydami, kalbėdami. Pavojingiausi yra dar nepradėję, vengiantys gydytis arba nesėkmingai gydęsi nuo tuberkuliozės asmenys. Vaikai, ypač jaunesni, dažniausiai tokiomis plaučių TB formomis neserga, todėl jie retai kada gali būti TB užkrato šaltinis. Dauguma vaikų TB užsikrečia savo šeimose arba artimoje aplinkoje.

3. PAGRINDINĖS SĄVOKOS IR TERMINAI

- **Latentinė tuberkuliozės infekcija (LTBI)** yra būsena, kai užsikrėtus tuberkuliozės mikobakterijomis, inicijuojamas ir nuolat stimuliuojamas specifinis imuninis atsakas, bet bakterijos nėra aktyvios ir organizme nesidaugina, todėl mikrobiologiniuose pasėliuose jų augimo nėra, jos nesukelia ligos požymių, radiologiniai tyrimai būna normalūs. Tokiu atveju žmogus neserga TB ir nėra užkrato šaltinis kitam asmeniui, tačiau turi didesnę riziką ateityje susirgti šia liga.
- **Įtariama TB** – bet kuris vaikas, kuriam gydytojas nustato būdingus TB požymius**.**
- **Diagnozuota TB –** bet kuris atvejis, kai gydytojas diagnozuoja TB ir nusprendžia skirti gydymą, tačiau TM nerasta.
- **Patvirtinta TB** – atvejis, kai yra diagnozuota TB ir ligonio tiriamojoje medžiagoje bet kuriuo diagnostikos metodu rasta TM ir yra būdingų klinikinių bei radiologinių ligos požymių.
- **Pirminė TB** – liga, kuri išsivysto TM patekus į organizmą pirmą kartą.
- **Antrinė TB** – liga, atsiradusi paūmėjus LTBI, rečiau dėl reinfekcijos ar paūmėjus persirgtai pirminei plaučių TB.
- **Kontakto šaltinis** – aktyvia TB sergantis žmogus, kuris užkrečia TM kontaktinį asmenį ir šis gali susirgti.
- **Kontaktinis asmuo** – vaikas, turėjęs artimą kontaktą su aktyvia TB sergančiu žmogumi.
- **Artimas kontaktas** – vaikai, gyvenantys tose pačiose patalpose arba dažnai bendraujantys su žmogumi, sergančiu atvira TB.

4. VAIKŲ TUBERKULIOZĖS KLASIFIKACIJA

4.1. Tuberkuliozė pagal tarptautinę ligų klasifikaciją (TLK-10AM)

- **A15. Kvėpavimo organų TB, patvirtinta bakteriologiškai ir (arba) histologiškai.**
  A15.0. Plaučių TB, patvirtinta skreplių mikroskopija, su bakterijų kultūra ir be jos.
  A15.1. Plaučių TB, patvirtinta bakterijų kultūra.
  A15.2. Plaučių TB, patvirtinta histologiškai.
  A15.4. Krūtinės ląstos limfmazgių TB, patvirtinta bakteriologiškai ir histologiškai.
  A15.5. Gerklų, trachėjos, bronchų TB, patvirtinta bakteriologiškai ir histologiškai.
  A15.6. TB pleuritas, patvirtintas bakteriologiškai ar histologiškai.
  A15.7. Pirminė kvėpavimo organų TB, patvirtinta bakteriologiškai ar histologiškai.
  A15.8. Kita kvėpavimo organų TB, patvirtinta bakteriologiškai ar histologiškai.
- **A16. Kvėpavimo organų TB, nepatvirtinta bakteriologiškai ar histologiškai.**
  A16.0. Plaučių TB, nepatvirtinta bakteriologiškai ar histologiškai.
  A16.1. Plaučių TB, kai nepatvirtina bakteriologiškai ir histologiškai.
  A16.2. Plaučių TB, kai neminimas bakteriologinis ar histologinis patvirtinimas.
  A16.3. Krūtinės ląstos limfmazgių TB, kai neminimas bakteriologinis ar histologinis patvirtinimas, išskyrus patikslintą TB kaip pirminę.
  A16.4. Gerklų, trachėjos ir bronchų TB, kai neminimas bakteriologinis ar histologinis patvirtinimas.
  A16.5. Tuberkuliozinis pleuritas, kai neminimas bakteriologinis ar histologinis patvirtinimas, išskyrus prasidėjusį sergant pirmine kvėpavimo organų TB.
  A16.7. Pirminė kvėpavimo organų TB, kai neminimas bakteriologinis ar histologinis ištyrimas.
  A16.8. Kita kvėpavimo organų TB, kai neminimas bakteriologinis ar histologinis ištyrimas.
  A16.9. Nepatikslinta kvėpavimo organų TB, kai neminimas bakteriologinis ar histologinis ištyrimas.
- **A17. Nervų sistemos TB.**
- **A18. Kitų organų TB (kaulų ir sąnarių, urogenitalinės, virškinimo sistemos, odos, akių, antinksčių ir kt.).**
- **A19. Miliarinė TB (ūminė hematogeninė generalizuota TB).**
- **P37.0. Įgimta TB.**
- **R76.1. Nenormali tuberkulino mėginio reakcija.**
- **Z03.3. Stebėjimas dėl įtariamos TB.**
- **Z11.1. Specialus kvėpavimo organų TB ištyrimas.**
- **Z20.1. Kontaktas su sergančiais TB ir jos poveikis.**
- **T88.1. Povakcininė komplikacija (po BCG).**
- **Y58.0. BCG vakcinos (tuberkuliozės skiepo) nepageidaujamas poveikis**

PASTABOS:

1. Vaikų plaučių ir krūtinės ląstos limfmazgių TB dažniausiai yra pirminė TB ir turi būti šifruojama kaip pirminė kvėpavimo organų TB (A15.7 ir A 16.7) bei registruojama Tuberkuliozės valstybės informacinėje sistemoje, jei nėra nurodyta, kad tai antrinė TB forma. Jei TLTB komplikavosi plaučių pažeidimu

ar TB kompleksas yra pirminis, turi būti priskirta plaučių tuberkuliozės atvejui.

2. Formuluojant TB diagnozę rekomenduojama nurodyti:
    - klinikinę formą (infiltracinė, židininė, diseminuota ir kt.);
    - plaučio pažeidimo vietą (trupmenos skaitiklis nurodo dešinįjį plautį, o vardiklis – kairįjį; segmentai žymimi raide S, skiltys – raide L ir skaičiumi 1, 2 ar 3 nurodomas segmento ir (ar) skilties numeris);
    - fazę (infiltracijos, irimo, rezorbcijos, tvirtėjimo);
    - tuberkuliozės bakterijų radimą TM(+), neradimą TM(–);
    - TM atsparumą (monoatsparumą, DVA ar XDR);
    - komplikacijas (atsikosėjimą krauju, empiemą, išsisėjimą ir kt.);
    - kartu esantį ŽIV užkratą;
    - jei vaikas turi kontaktą su atsparia TB sergančiu asmeniu, šalia turi būti nurodytas šaltinio atsparumas vaistams.

Diagnozės pavyzdys:

1. TLTB (bronchopulmoniniai limfmazgiai kairėje) TM (–), infiltracijos fazė. A16.7. Kontaktas su asmeniu, sergančiu DVA TB (atsparumas izoniazidui, rifampicinui, pirazinamidui). Z20.1.

2. Infiltracinė plaučių TB L1/S6 TM (+) (atsparumas izoniazidui), irimo ir išsisėjimo fazė, komplikacijos – irimo ertmė ir kraujavimas iš plaučių. A15.0 ŽIV (+).

4.2. Vaikų tuberkuliozės skirstymas pagal pažeidimo vietą

- **Plaučių TB** – visi atvejai, kai liga pažeidžia plaučių parenchimą. Ligonis, sergantis plaučių ir ekstrapulmonine TB, priskiriamas plaučių TB sergantiems asmenims.
- **Ekstrapulmoninė TB** – visi atvejai, kai pažeidžiamos kitos organizmo anatominės sritys, o plaučių pažeidimo nėra. Tai limfmazgiai (įskaitant tarpuplaučio), izoliuotas pleuros pažeidimas, urogenitalinė sistema, oda, akys, kaulų ir raumenų sistema, smegenys ir kt.
- **Kvėpavimo organų TB** priklauso plaučių, pleuros, tarpuplaučio limfmazgių, bronchų ir gerklų TB.

4.3. Vaikų tuberkuliozės registracija

- **Įgimta TB –** kai vaisius užsikrečia per virkštelės kraujagysles ar amniono vandenį, ar infekuotus gimdymo takus ir liga naujagimiui pasireiškia antrą–ketvirtą gyvenimo savaitę.
- **Įgyta TB –** kai vaikas suserga užsikrėtęs TM nuo sergančio TB asmens:
    - Pirmą kartą diagnozuota TB (naujas atvejis) – ligonis nevartojęs vaistų nuo TB arba vartojęs ne ilgiau kaip vieną mėnesį.
    - TB recidyvas (atkrytis) – ligoniui anksčiau buvo diagnozuota TB, jis gydytas ir išgydytas, bet dabar vėl rasta TM ar išryškėjo TB simptomai ir rentgeniniai pokyčiai. Tuo atveju būtina įtarti vaistams atsparią TB.
    - Gydymo nesėkmė:
        - ✓ naujai diagnozuota ligoniui, kurio skrepliuose po penkių ir daugiau mėnesių gydymo vaistais randama TM arba išlieka rentgeniniai pokyčiai plaučiuose;
        - ✓ ligonis, kuriam pradėjus gydymą TM nebuvo rasta, bet po dviejų mėnesių gydymo vaistais nuo TB (VNTB) jų rasta;
        - ✓ ligonis, kuriam pradėjus gydymą buvo nedidelių rentgeninių pokyčių, bet po dviejų mėnesių jie išplito.
    - Nutrauktas gydymas – ligonis buvo gydytas, bet gydymą nutraukė du ar

daugiau mėnesių, o paskui jam rasta TM ar rentgeninių TB būdingų pokyčių plaučiuose.
  - Perkeltas – ligonis perkeltas iš kito rajono (apskrities, kitos gydymo įstaigos, kurioje pirmą kartą diagnozuota TB).
  - Lėtinė TB – ligonis skiria TM po dviejų tiesiogiai kontroliuojamų gydymo kursų.
  - Vaistams atspari TB – ligonis skiria TM, atsparias vienam ar daugiau vaistų nuo TB (monoatsparumas – kai TM atsparios vienam VNTB, arba poliatsparumas – kai TM atsparios daugiau nei vienam VNTB, išskyrus izoniazidą ir rifampiciną kartu), arba žinomas kontaktas su tokias TM skiriančiu asmeniu.
  - Dauginis vaistinis atsparumas (DVA) – ligonis skiria TM, izoniazidui ir rifampicinui atsparias TM arba turi kontaktą su tokias TM skiriančiu asmeniu (TM gali būti atsparios ir kitiems VNTB).
  - Ypač atspari vaistams TB (XDR – angl. *Extensively drug resistant*) – ligonis skiria TM, atsparias izoniazidui, rifampicinui, fluorochinolonų grupės vaistui ir vienam iš antros eilės injekcinių vaistų (kapreomicinui, kanamicinui ar amikacinui), arba turi kontaktą su tokias TM skiriančiu asmeniu.

PASTABOS:

1. Vaikams retai randama TM, todėl būtina vertinti ne tik TM radimą, bet ir rentgeninių procesų dinamiką.
2. Atspari vaistams vaikų TB gali būti diagnozuojama vertinant kontaktą su suaugusiuoju, sergančiu atsparia vaistams TB. Diagnozę tvirtina gydytojų konsiliumas iš ne mažiau kaip 3 gydytojų ir iš jų yra bent vienas gydytojas vaikų pulmonologas ir bent vienas gydytojas radiologas.
3. Vaistams atspari vaikų TB nustatoma, kai:
   - vaiko skiriamos TM yra atsparios vaistams;
   - žinomas kontaktas su ligoniu, sergančiu atsparia vaistams TB;
   - rentgeninė dinamika neigiama gydant du mėnesius vaistais nuo TB.

5. VAIKŲ TUBERKULIOZĖS YPATUMAI

- Vaikų ir suaugusiųjų imunologinis bei patologinis fiziologinis atsakas į TB infekciją yra skirtingas ir tai lemia specifinius vaikų TB diagnostikos, gydymo ir profilaktikos ypatumus.
- Mažų vaikų ląstelinis imunitetas kiekybiniu ir kokybiniu požiūriu yra nepakankamai subrendęs, todėl kuo jaunesnis amžius, tuo didesnė tikimybė pirminei TB infekcijai pasireikšti lokalia TB, o ja susirgus – diseminuotomis TB formoms. Toks pavojus didžiausias vaikams iki 2–5 metų amžiaus.
- Rizika susirgti TB užsikrėtus TM šiek tiek sumažėja 5–10 metų amžiuje ir vėl padidėja paauglystės laikotarpiu.
- Didžiausias pavojus vaikams užsikrėsti TM yra bendravimas su sergančiais suaugusiais savo šeimos nariais. Lietuvoje tokių atvejų nustatoma apie 30 proc.
- Dažniausiai vaikai suserga TB dėl pirminės infekcijos progresavimo, o ne dėl jos reaktyvacijos.
- Tarp visų klinikinių vaikų TB formų pirminė kvėpavimo organų TB sudaro 88 proc., dažniausiai – tarpuplaučio limfmazgių patologija.
- Bakteriologiškai patvirtinta vaikų TB esti tik iki 30–50 proc. visų atvejų, nes vaikai išskiria TM kur kas mažiau nei suaugusieji.
- Vaikų TB diagnostika iki šiol kelia nemažai klausimų ir dažnai tampa iššūkiu

daugeliui specialistų.

6. VAIKŲ TUBERKULIOZĖS RIZIKOS VEIKSNIAI

- Ne visi, turėję kontaktą su TB sergančiais, užsikrečia ir ne visi užsikrėtusieji suserga TB. Infekuotais tampa apie 30–50 proc. artimą kontaktą su atvira TB turėjusių vaikų; iš jų 50–90 proc. imuninis atsakas pakankamai efektyvus, kad sėkmingai sulaikytų infekciją ir užsikrėtusieji nesusirgtų TB (1 pav.).
- Tam tikros grupės vaikų turi didesnę infekcijos ir ligos išsivystymo riziką, todėl aktyviai ieškant kontaktinių asmenų arba įtariant TB, pirmiausia būtina atsižvelgti į galimus rizikos veiksnius ir elgtis pagal šalyje priimtas rekomendacijas (1 lentelė).

1 lentelė. Vaikų LTBI ir TB rizikos veiksniai

LTBI rizikos veiksniai	**TB rizikos veiksniai**
Didesnė ekspozicijos tikimybė: ✓ didelis sergamumas TB šalyje / didesnės rizikos socialinėse aplinkose ✓ didesnis žmonių tankis ✓ ŽIV infekcija ✓ oro tarša / rūkymas **Infekcijos šaltinis:** ✓ kaverninė TB / gerklų / atvira TB ✓ kosulio intensyvumas / kosulio higiena ✓ uždelstas TB sergančių suaugusiųjų gydymas **Nepatenkinama kontaktinių asmenų paieška** **Kontaktas su užkrato šaltiniu:** ✓ kontakto artumas ✓ kontakto trukmė ✓ patalpos ventiliacijos ypatybės	**Mažas vaiko amžius** ✓ iki 5 metų, ypač 0–2 metų **ŽIV infekcija** **Imunosupresija:** ✓ pirminis imunodeficitas ✓ nepakankama mityba ✓ būklė po tymų ✓ dializuojami vaikai ✓ vaikai po transplantacijos ✓ gydomi imunosupresine terapija (pvz., anti-TNF alfa) ✓ kita **Neskiepyti BCG vakcina asmenys, ypač kūdikiai ir maži vaikai** **Profilatikos stoka** **TM virulentiškumas**

7. TUBERKULIOZĖS INFEKCIJOS PLITIMAS ORGANIZME

- Organizme TM plinta limfogeniniu, bronchogeniniu, hematogeniniu bei kontaktiniu – organo audiniuose ar tarp gretimų organų, būdu (1 pav.).
- Atsižvelgiant į TB pasireiškimą organizme TB skirstoma į šiuos infekcijos pasireiškimo etapus:
    - imuninis atsakas į TM ir infekcijos eliminacija,
    - latentinė tuberkuliozės infekcija:
        - ✓ neseniai atsiradusi infekcija (pirmieji dveji metai po užsikrėtimo),
        - ✓ latentinė infekcija.
    - TB (liga).
- TB proceso stadijos:
    - infiltracijos,

- irimo,
- išsisėjimo,
- rezorbcijos,
- standėjimo,
- kalkėjimo, fibrozės,
- visiškos rezorbcijos (anksti nustačius ir laiku pradėjus gydyti).

- TB inkubacinis periodas yra skirtingas įvairioms TB formoms pasireikšti (2 lentelė).

2 lentelė. Įvairių TB formų preliminarus atsiradimo laikas

Tuberkuliozės formos	Laikas nuo infekavimosi iki TB proceso pradžios
Tuberkulino reakcijų konversija	2–12 savaičių
Pirminis kompleksas	1–3 mėnesiai
Lokalios plaučių komplikacijos	3–9 mėnesiai
Pleuritas (dažniausiai paaugliams)	3–12 mėnesių
Miliarinė TB / Meningitas	3 mėnesiai ir daugiau
Kaulų TB	10–36 mėnesiai
Odos TB	5 metai ir daugiau
Inkstų TB	10 metų ir daugiau
Antrinė TB	5 metai ir daugiau

8. TUBERKULIOZĖS KLINIKINIAI SIMPTOMAI IR POŽYMIAI

8.1. Vaikų tuberkuliozei būdingi klinikiniai simptomai

1. 30–60 proc. vaikų TB eiga būna besimptomė, klinikiniai simptomai nėra specifiniai.
2. Sisteminiai (*bendriniai*) vaikų TB simptomai:
   Dažniausi:
   - karščiavimas, dažnai subfebrilus, užtrukęs ilgiau nei 2 savaites;
   - prastas apetitas, kūno masės netekimas arba nepriaugimas;
   - naktinis prakaitavimas;
   - nuovargis, mieguistumas, dažni galvos skausmai, padidėjęs nervingumas.

   Retesni:
   - polimikrolimfadenopatija;
   - mažakraujystė;
   - mazginė eritema;
   - flikteninis konjunktyvitas, blefaritas.
3. Vaikų kvėpavimo organų TB simptomai:
   - kosulys, užtrukęs ilgiau nei 2 savaites, kai kitų priežasčių tam nėra ir nespecifinis skirtas gydymas buvo neveiksmingas;

- skrepliavimas;
- atsikosėjimas krauju;
- krūtinės ląstos skausmas;
- bronchų obstrukcija.

4. Ekstrapulmoninės TB simptomai priklauso nuo pažeidimo vietos ir yra būdingi atitinkamos sistemos pažeidimui. Diagnozė patvirtinama, jei randama sisteminės TB simptomų, yra didelė TB rizika ir lokalios TB pokyčiai pažeistuose organuose.
5. TB simptomų ir klinikinių požymių eigos sunkumo laipsnis priklauso nuo susirgusiojo amžiaus, natūralaus imuniteto stiprumo, mitybos, gretutinių ligų, imunosupresijos.

8.2. Vaiko, kuriam įtariama tuberkuliozė, klinikinis ištyrimas

- **Karščiavimas:** dažniausiai registruojama subfebrili temperatūra popietinėmis valandomis, tačiau gali būti ir febrilus karščiavimas, nesusijęs su paros laiku. Aktualu, kai karščiavimas yra užsitęsęs, trunka daugiau nei dvi savaites ir kitų priežasčių tam nėra. Kartais patartina registruoti temperatūrą keletą kartų per dieną, pavyzdžiui, kas tris valandas, siekiant išsiaiškinti karščiavimo periodiškumą.
- **Svoris:** būtina atsižvelgti į anksčiau dokumentuotas fizinio vystymosi kreives ir vertinti dinamiką, ypač per paskutinius tris mėnesius.
- **Kvėpavimo sistema:**
  - Vaikai retai kada skrepliuoja ar atkosi kraujo. Dažnai kosulys būna mažai produktyvus ir nespecifinis, tačiau būdinga tai, jog kitų kosulio priežasčių nerandama, anksčiau skirtas nespecifinis gydymas yra neveiksmingas.
  - Vienpusis krūtinės ląstos skausmas dažniausiai atsiranda pradėjus kauptis skysčiui pleuros ertmėje ir labiau būdingas vyresniems vaikams. Tuo metu gali būti susilpnėjęs alsavimas ir perkusinis garsas vienoje krūtinės ląstos pusėje.
  - Bronchų obstrukcija dažniausiai atsiranda dėl padidėjusių tarpuplaučio limfmazgių spaudimo į kvėpavimo takus ir daugiau būdinga mažesniems vaikams. Auskultuojant galima išklausyti pailgėjusį iškvėpimą, švilpimą, sausus cypiančius karkalus ir pašiurkštėjusį kvėpavimą. Požymiai gali būti labiau vienpusiai nei abipus vienodai ryškūs, taip pat būdingas prastas atsakas į bronchų plečiamuosius vaistus.
  - Respiraciniai klinikiniai požymiai gali atsirasti palengva arba reikštis ūminės pneumonijos / pleurito požymiais, arba klinika gali būti banguojanti. Kai kuriems ligoniams, net ir sergantiems TB, respiracinių simptomų bei klinikinių požymių gali visai nebūti. Todėl atliekant klinikinį tyrimą svarbu skaičiuoti kvėpavimo dažnį ir vertinti kitus galimus pokyčius. Prisiminti: normalus klinikinis tyrimas nepaneigia plaučių TB galimybės.
- **Apžiūra:** svarbu vertinti bendrą kūno sudėjimą, čiuopti periferinius limfmazgius, įvertinti odos būklę, kaulų, sąnarių pokyčius – galima pastebėti mazginę eritemą, odos blyškumą dėl mažakraujystės, flikteninį konjunktyvitą, blefaritą, stuburo pokyčius ir kita.

9. SVARBIAUSI VAIKŲ TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS METODAI

9.1. Diagnostika tuberkulinu

- Diagnostika tuberkulinu – tai žmogaus organizmo pakitusio reaktyvumo, atsiradusio užsikrėtus TM ar po BCG vakcinacijos, tyrimo metodas.
- Įodinis tuberkulino mėginys (ĮTM) arba kitaip, Mantoux mėginys, yra vienas pagrindinių specifinių įrankių nustatant TB infekciją vaikams.
- Kartais ĮTM gali būti vertingas pagrindžiant TB diagnozę vaikui, kai pasėlių

rezultatai neigiami arba jų negalima paimti.

- Tai pigus ir saugus metodas, tačiau tam reikia geros atlikimo technikos ir vėliau reakcijos vertinimo, dviejų vizitų pas gydytoją, šis metodas nepadeda atskirti TB infekcijos nuo aktyvios TB, taip pat naujo užsikrėtimo nuo latentinės TB infekcijos.
- Įvairių studijų metaanalizės duomenimis, ĮTM specifiškumas aktyvios vaikų TB atveju yra apie 89,4 proc., o jautrumas – 65,4 proc., o diagnozuojant LTBI – atitinkamai 88,7 proc. ir 71,0 proc. Mėginio jautrumas mažėja esant imunodeficito būklėms, o specifiškumas – dėl BCG vakcinacijos, kryžminių reakcijų su kitomis mikobakterijomis ir kt.
- Yra žinomi keli tuberkulinai: daniškas PPD RT 23, kurio 0,1 ml dozėje yra 2 TV bei bulgariškas BulBio, kurio vienoje 0,1 ml dozėje yra 5 TV. Šie tuberkulinai yra pagaminti iš skirtingų kamienų, todėl tuberkulino vieneto biologinis aktyvumas skiriasi; be to, skiriasi jų konservantai (daniško – chinozolis, o bulgariško – fenolis). Laikoma, kad abiejų tuberkulino dozių gebà sukelti imuninį atsaką yra ekvivalentiška.
- Tuberkulino 0,1 ml suleidžiama į odą dilbio vidinio paviršiaus viduryje; turi susidaryti 7–10 mm skersmens citrinos žievelės pavidalo pūkšė, kuri per 5–15 min. rezorbuojasi. Jei tuberkulino mėginiai tam pačiam vaikui atliekami dažniau kaip kas dvejus metus, rekomenduojama keisti rankas. Patogu lyginiais metais mėginius atlikti į dešinįjį, o nelyginiais į kairįjį dilbį.
- Mėginys vertinamas po 48–72 val. Matuojamas vienas, skersinis dilbiui atsiradusio infiltrato (ne paraudimo!) matmuo.
- Įvertinus Mantoux reakciją (MR), būtina pažymėti ambulatorinėje kortelėje ir skiepų pase mėginio atlikimo datą ir infiltrato dydį milimetrais, pavyzdžiui, 2019-07-01 Mantoux mėginys 2 TV PPD RT 23 į kairįjį dilbį 15 mm. Netinkama pažymėti tik „teigiamas“ ar „neigiamas“ mėginys.
- Reikia būtinai pažymėti, jei tuberkulino reakcija pasireiškė pūslelėmis, opomis, šašais ar limfangoitu; tokios reakcijos (taip pat infiltratas ≥ 15 mm) vadinamos hipererginėmis. Vaiką, kuriam pasireiškė tokia reakcija, būtina atidžiai tirti dėl TB ir ateityje MM nebekartoti.
- <u>MR yra teigiama, kai:</u>
    - pūkšlės dydis ≥ 5 mm vaikams, kuriems yra didelė rizika sirgti tuberkulioze;
    - pūkšlės dydis ≥ 10 mm visiems vaikams, nepriklausomai nuo BCG vakcinacijos.
- Neigiama MR nepaneigia, jog vaikas neserga TB. Jei MR neigiama, o TB įtarimas išlieka, reikėtų ĮTM kartoti po 6–8 savaičių arba papildomai atlikti gama interferono tyrimą.
- Daugelis veiksnių gali daryti įtaką ĮTM rezultatams. Galimos klaidingai teigiamos ir klaidingai neigiamos MR (3 lentelė).

3 lentelė. Klaidingų tuberkulino mėginio reakcijų priežastys

Reakcija	Priežastys
Klaidingai teigiama	- paraudimas vertinamas kaip infiltratas - individualus jautrumas tuberkulino priedams - blogai atliktas mėginys, pvz. sušvirkšta daugiau tuberkulino - neseniai atlikta BCG vakcinacija - didelė povakcininė sensibilizacija BCG - užsikrėtimas atipinėmis mikobakterijomis
Klaidingai neigiama	- imunodeficitas - imunosupresija - generalizuota TB - badavimas, išsekimas - kt. infekcinės ligos (vėjaraupiai, raudonukė, gripas, kokliušas, infekcinė mononukleozė, tymai ir kt.) - sarkoidozė, inkstų funkcijos nepakankamumas - kortikosteroidų terapija - po vakcinacijos virusine (gyva) vakcina (atlikti MR po 3sav.) - netinkamai atliktas mėginys, pvz. per giliai suleistas tuberkulinas - arba netinkamai, ne laiku įvertinta MR - pasenęs ar netinkamai laikytas tuberkulinas - MM atliktas anksčiau, nei įvyko organizmo sensibilizacija nuo užsikrėtimo iki teigiamos MR

9.2. Gama interferono tyrimo vaidmuo diagnozuojant vaikų tuberkuliozę

- Tai imunologinė TB infekcijos diagnostika. Jos tikslas yra kiekybiškai nustatyti tiriamojo kraujyje gama interferoną, kurį po kontakto su antigenu produkuoja T atminties limfocitai, atpažįstantys ESAT-6 ir CFP-10 *M. tuberculosis* antigenus (angl. *Interferon-gamma release assay – IGRA*). Komerciniai testai yra T-SPOT TB (ELISPOT) ir QuantiFERON TB.
- Gama interferono tyrimas diagnostiškai yra lygiavertis ĮTM. Tačiau jį naudojant nereikia dviejų vizitų pas gydytoją, jis yra specifiškas tik TM, todėl tinkamesnis, kai reikia rezultatus atskirti nuo povakcininės BCG reakcijos, mikobakteriozių, taip pat kai pacientas yra imunosupresijos būklėje.
- Mikobakteriozių *M. kansasii, M. szulgai, M. marinum* atvejais gama interferono tyrimai būna teigiami.
- Retais atvejais tam pačiam žmogui trumpame laikotarpyje atlikti gama interferono tyrimai gali būti skirtingi (vienu atveju teigiami, kitu – neigiami). Tai sietina su imuniteto svyravimais ir/ar technologiniais tyrimo atlikimo subtilumais.
- Tyrimas nėra skirtas aktyviai TB pagrįsti, tačiau kaip ir ĮTM gali būti vertingas, kai mikrobiologiniai pasėliai yra neigiami arba jie negalimi.
- Įrodyta, kad prieš tai atliktas ĮTM įtakos rezultatams neturi.
- Patobulinta tyrimo metodika QuantiFERON®-TB Gold Plus leidžia matuoti ne tik CD4+ tipo T ląstelių, bet ir CD8+ tipo T ląstelių interferoną; pastarųjų naujai užsikrėtusiems TM ir sergantiems TB asmenims yra daugiau. Tyrimas yra teigiamas, kai nors vienas ar abu rodikliai (TB1 ar TB2) yra teigiami.
- Dažniausiai gama interferono tyrimai naudojami vietoje MM arba jo specifiškumui ir jautrumui padidinti.

9.3. Tuberkuliozės mikobakterijų paieška

- Rastos tuberkuliozės mikobakterijos yra specifinis ir svarbiausias aktyvios TB įrodymas.
- Dažniausia tiriamoji medžiaga yra kvėpavimo takų sekretas, tačiau jei yra ekstrapulmoninė TB, gali būti tiriama bet kuri medžiaga, paimta iš pažeistos vietos – pleuros skystis, smegenų, sąnario skystis, limfmazgio punktatas, šlapimas ir kita.
- Nors kvėpavimo organų pažeidimas yra specifinis, vaikams mažai pasigamina skreplių, juos sunkiai atkosi, o išskiriamas TM kiekis dažniausiai būna labai mažas. Dėl šių priežasčių bakteriologiškai patvirtinti vaikų TB diagnozę pasiseka tik maždaug trečdaliui tiriamųjų. Kuo vyresnis vaikas ir kuo sunkesnė ligos eiga, tuo ši tikimybė didesnė.
- Skreplius rekomenduojama tirti visiems vyresniems kaip 6–10 metų amžiaus vaikams, kai įtariama plaučių TB. Jei skreplių neatkosima ir vaikas yra mažas, gali būti imamos skrandžio išplovos arba atliekama bronchoskopija. Kartais rekomenduojama skreplių indukcija druskos tirpalo (3–5 proc. NaCl) inhaliacijomis, siekiant sukelti kosulį. Bandiniui surinkti reikėtų bent 3–5 ml skreplių.
- Rekomenduojama ištirti bent du bandinius, tačiau kuo daugiau bandinių ir kuo daugiau tyrimų metodų naudojama, tuo didesnė tikimybė rasti TB sukėlėją.
- Mikroskopuojant tepinėlyje ieškoma rūgštims atsparių bakterijų (RAB). Atsakymas gaunamas ne vėliau kaip per 24 valandas. RAB mikroskopijos rezultatai leidžia tik preliminariai įtarti ir diagnozuoti TB, nes jie yra teigiami ir sergant netuberkuliozinių mikobakterijų sukeltomis ligomis. Tyrimo jautrumas yra 61 proc. (31–89 proc., CI 95 %), specifiškumas – 98 proc. (93–100 proc., CI 95 %). RAB galima aptikti, kai 1 ml skreplių yra 10 000 TM, todėl ligoniai, kuriems skreplių mikroskopija teigiama, yra labai pavojingi aplinkiniams.
- Daugeliui TB sergančių ligonių galima nerasti RAB, tačiau terpėse TM auga. Todėl būtina visiems atlikti pasėlius dėl TM, nes šis tyrimo metodas jautresnis (teigiamas rezultatas gaunamas, kai 1 ml skreplių yra 20–100 bakterijų).
- Pasėliai dėl TM atliekami į skystąją (BACTEC-MGIT) bei standžiąją (Levenšteino ir Jenseno) terpes.
- Galutinio pasėlio standžiojoje terpėje atsakymo gali tekti laukti iki aštuonių, o skystojoje – iki šešių savaičių; jei augimas gausus, rezultatai gaunami ir anksčiau.
- Kultūrų auginimo metodas yra aukso vertės TB diagnostikos standartas. Šio metodo tikslas yra išskirti gryną TM kultūrą, nustatyti rūšinę priklausomybę bei TM jautrumą vaistams. Jo specifiškumas ir jautrumas diagnozuojant TB yra 100 procentų.
- Nukleino rūgščių amplifikacijos testu Xpert MTB/RIF tiriamojoje medžiagoje per 1,5–2 val. galima nustatyti ne tik tuberkuliozės mikobakterijas, bet ir jų jautrumą rifampicinui. Pastaruoju metu šis tyrimas ypač rekomenduojamas šalyse, kuriose DVA TB yra labai paplitusi. Tyrimas jautresnis už mikroskopiją ir leidžia greitai apsispręsti dėl gydymo, VNTB pasirinkimo. Tyrimo jautrumas yra 92 proc. (70–100 proc., CI 95 %), specifiškumas – 99 proc. (91–100 proc., CI 95 %).
- Yra tyrimų, kuriais TB vaikams patvirtinama Xpert MTB/RIF tyrimu iš išmatų esant ne tik žarnų, bet ir plaučių TB.
- Jei yra RAB (+) ar teigiamas Xpert MTB/RIF, įtariant atsparumą galima atlikti molekulinį GenoTypeMDRplus ar GenoType MTBDRsl tyrimą ir labai greitai gauti atsparumo H, R, flurochinolonams ir leidžiamiems VMTB rezultatus. Laikoma, kad molekuliniai genetiniai tyrimai yra specifiškesni nei fenotipiniai.
- Histologinis TB patvirtinimas:

- Tuberkulų radimas histologiniame pažeisto organo preparate leidžia įtarti TB arba yra lygiavertis simptomas kartu su klinika, rentgenologija.
- TB būdinga imuninė granuloma su kazeozine nekroze, bet esant imunosupresijos būklėms nekrozės gali ir nebūti, todėl bioptatuose reikia ieškoti RAB ir patvirtinti TM pasėliu.

9.4. Radiologiniai vaikų tuberkuliozės ypatumai

- Rentgeninis tyrimas diagnozuojant TB ir nusakant proceso dinamiką vaikams yra labai svarbus ir yra vienas iš pagrindinių tyrimo metodų, nors nėra specifinis ir neleidžia atsakyti į klausimą, kas sukėlė plaučių pakitimus.
- Dažniausiai atliekamos tiesinės ir šoninės krūtinės ląstos rentgenogramos. Pakitimų pobūdžiui patikslinti galima atlikti plaučių kompiuterinę tomografiją.
- Pleuros skysčiui bei subpleuriniams pakitimams vertinti papildomai atliekamas ultragarsinis tyrimas.
- Nors plaučių kompiuterinė tomografija (KT) nėra pirmojo pasirinkimo tyrimas, tačiau neretai tik šiuo tyrimu pavyksta nustatyti pakitimus, būdingus kvėpavimo organų TB. Todėl, jei krūtinės ląstos rentgeno nuotraukose pakitimai neaiškūs arba jų nėra, o išlieka TB įtarimas, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją.
- Dažniausiai naudojama didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos organų KT, vis dažniau lokaliems krūtinės ląstos pokyčiams nustatyti atliekama 1,5T ir 3T magnetinio rezonanso tomografija (MRT).
- Būdingi rentgeniniai pokyčiai sergant plaučių TB:
  - Vyrauja viršutinių užpakalinių segmentų pažeidimas, dažniausiai viršutinės skilties projekcijoje dešinėje ar kairėje plaučių pusėje.
  - Sergančiojo TB rentgenogramoje gali būti bet kuriam iš pagrindinių radiologinių sindromų būdingų pakitimų: padidėję tarpuplaučio ir plaučių šaknų šešėliai, skiltiniai ir segmentiniai pritemimai, apvalūs plaučių šešėliai, skystis pleuros ertmėje, diseminacija ir ertmės plaučiuose. Du pastarieji vaikams pasitaiko rečiau, o pakitimai plaučių šaknyse (bronchopulmoniniuose limfmazgiuose) yra dažniausi.
- Pastaruoju metu atsiranda darbų, kuriuose vaikų plaučiai dėl TB tiriami ne rentgenu, o ultragarsu ar MRT.
- Sergant ekstrapulmonine TB, radiologiniai tyrimai pasirenkami priklausomai nuo organo ir jo pažeidimo vietos (rentgeninis tyrimas, KT, MRT, ultragarsas ir kt.).

10. LATENTINĖ TUBERKULIOZĖS INFEKCIJA

10.1. Vaikų LTBI diagnostikos kriterijai

- LTBI – organizmo nuolatinis imuninis atsakas į TM antigeninę stimuliaciją be aktyvios TB klinikinių požymių.
- Vaikų LTBI nustatoma tada, kai yra teigiama MR ir (ar) teigiamas IGRA rezultatas, nėra TB simptomų bei klinikinių TB požymių ir apžvalginėje krūtinės ląstos rentgenogramoje pokyčių nėra arba matomi tik seni sukalkėję židiniai.

10.2. Vaikų patikros dėl LTBI rekomendacijos Lietuvoje

- Efektyviausias vaikų TB kontrolės būdas yra pasyvus sergančių TB, taip pat kontaktinių ir užsikrėtusių TM asmenų išaiškinimas bei gydymas.
- Vaikų patikros dėl LTBI rekomendacijos priklauso nuo sergamumo lygio šalyje.

- Lietuvoje kol kas galioja LR SAM ministro įsakymo Nr. 399 (2002-08-06) pataisyta redakcija Nr. V-1249 (2013-12-27), kur nurodoma, kurie vaikai turėtų būti tikrinami kasmet dėl užsikrėtimo TB. Tai:
  - neskiepyti nuo tuberkuliozės;
  - bendraujantys su asmenimis, sergančiais tuberkulioze (šeimoje, kolektyve);
  - dažnai sergantys viršutinių kvėpavimo takų ligomis;
  - sergantys lėtinėmis ligomis;
  - gydomi kortikosteroidais;
  - infekuoti žmogaus imunodeficito virusu arba esant kitoms imunodeficito būklėms;
  - iš socialinės rizikos šeimų;
  - gyvenantys sutrikusio vystymosi kūdikių namuose, vaikų globos namuose, internatuose, pensionuose;
  - migrantai.
- Pagal šį įsakymą kiekvienais metais tuberkulinu dėl užsikrėtimo tuberkulioze turi būti tiriami 7 metų ir pirmiau nurodytų rizikos grupių vaikai.
- Kasmetinio rizikos grupių vaikų stebėjimo trukmė:
  - neskiepyti ar be BCG randelių vaikai stebimi iki 7 metų;
  - kontaktuojantys su TB – kol TB sergantis ligonis skiria TM ar gauna gydymą VNTB;
  - imunosupresiniais vaistais gydomi vaikai – prieš jų skyrimą ir vėliau kasmet;
  - paimti iš socialinės rizikos šeimų vaikai, jei tėvai jų nelanko, – pirmus dvejus metus;
  - atvykę iš šalies su dideliu sergamumu vaikai – pirmus 5 metus;
  - kitais atvejais – kol tęsiasi patologinė būsena.
- Nustačius teigiamą MR, vaikai turi būti siunčiami vaikų pulmonologo konsultacijai.

10.3. Kontaktas su tuberkulioze sergančiais asmenimis

- Vaikų, bendravusių su TB ligoniais, stebėjimo tikslai:
  - išaiškinti ir anksti nustatyti TB bet kurio amžiaus vaikams;
  - nustatyti užsikrėtusius TM vaikus (LTBI) ir juos gydyti, jei reikia.
  - „lango periodu“ (kol dar neišryškėjo teigiama MR) skirti profilaktinį gydymą vaikams, priklausantiems didesnės rizikos susirgti TB grupei.
- Ypač svarbu anksti išsiaiškinti didelės rizikos TB kontaktus, nes tokiems vaikams rizika susirgti ir sunkiai sirgti yra didžiausia.
- Kontaktas yra didelės rizikos, kai:
  - kontakto šaltinis – atvira TB sergantis žmogus;
  - kontaktiniai asmenys – sergančio asmens šeimos nariai yra paaugliai bei jaunesni nei 5 metų amžiaus vaikai, o ypač vaikai iki 2 metų amžiaus;
  - artimas ir ilgalaikis kontaktas (pvz., šeimoje, kolektyve, arba kontaktas trumpalaikis, bet daugkartinis).
- Taktika, kai nustatomas didelės rizikos TB kontaktas:
  - <u>Jaunesni nei 2 metų vaikai</u>: jei nėra ligos įtarimo ir vaikas yra sveikas, atliekama MM ar gama interferono tyrimas bei krūtinės ląstos rentgenograma. Jei MR neigiama, skiriamas gydymas H 10 mg/kg. Po 8 sav. kartojamas MM į kitą ranką. Jei MR ir vėl neigiama, nėra TB klinikos, gydymas nutraukiamas; jei šį kartą MR teigiama, reikia tirti dėl TB, o jos neradus tęsti gydymą 4H arba 3 HR. Jei pirminio tyrimo metu MR yra teigiama, o krūtinės ląstos rentgenograma be patologijos, skiriamas gydymas 6H, stebint dėl TB.

- Vyresni nei 2 metų vaikai ir vaikai, kuriems yra rizika susirgti TB: jei nėra ligos įtarimo ir vaikas yra sveikas, atliekamas ĮTM ir (ar) IGRA ir krūtinės ląstos rentgenograma. Jei rezultatai neigiami, specifinis profilaktinis gydymas nerekomenduojamas. Būtina toliau vaiką stebėti dėl galimų TB simptomų atsiradimo. ĮTM arba IGRA kartojami po 8 savaičių. Jei bet kuris rezultatas teigiamas, būtina atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą. Neradus pokyčių, skirti specifinį profilaktinį LTBI gydymą. Jei yra rentgeninių pokyčių, reikia tirti dėl TB ir spręsti dėl ligos gydymo. Nepatvirtinus TB, skirti specifinį profilaktinį gydymą. Jei pirminio tikrinimo metu nustatoma LTBI, skiriamas jos gydymas.

- Jei yra žinomas epizodinis kontaktas su TM (+) ar su aktyvia, bet TM (–) plaučių TB sergančiu asmeniu, visi kontaktiniai vaikai, kaip ir didelės rizikos kontakto atveju, turėtų būti patikrinti, ar neužsikrėtę TM. Dėl jų gydymo reikėtų spręsti individualiai. Kai kuriais atvejais teigiamos MR specifiškumui padidinti skiriamas gama interferono tyrimas.
- Jeigu gydant kontaktinį vaiką paaiškėja TB ligonio TM atsparumas vaistams, gydytojas vaikų pulmonologas, o esant galimybei gydytojų konsiliumas sprendžia individualiai dėl gydymo tęsimo, nutraukimo ar keitimo, atsižvelgdami į individualią riziką ir gydymo racionalumą.
- Jei vaikas, turėjęs kontaktą su TB ligoniu, yra seniai infekuotas ir buvo dėl to gydytas, o MR dydis išlieka panašus, gydymas gali būti nereikalingas.

10.4. LTBI gydymo indikacijos pagal į PSO, ECDC ir NICE rekomendacijas

- LTBI gydymas rekomenduojamas ir turi būti skiriamas absoliučiai visiems jaunesniems nei dveji metai vaikams, kai šeimoje yra kontaktas su sergančiais bakteriologiškai patvirtinta TB asmenimis ir patikrinimo metu vaikui nebuvo nustatyta aktyvi TB (*stipri rekomendacija, aukštas įrodymų lygis*). Taip pat nurodoma, jog tokiems vaikams nėra privalomas LTBI patvirtinimas *Mantoux* mėginiu bei IGRA tyrimu, norint inicijuoti LTBI gydymą (*stipri rekomendacija, vidutinis įrodymų lygis*). Mažo sergamumo TB šalyse likusieji vaikai, paaugliai ir suaugusieji, gyvenantys kartu su asmenimis, kuriems bakteriologiškai patvirtinta TB, turėtų būti aktyviai tiriami dėl aktyvios ligos ir gydomi dėl LTBI (*stipri rekomendacija, aukštas vidutinis įrodymų lygis*).
- Didelio sergamumo šalyse, kurioms priklauso ir Lietuva, tokie asmenys privalėtų taip pat būti tikrinami dėl TB, o neradus ligos LTBI gydymas gali būti skiriamas arba ne, priklausomai nuo tam tikros šalies nacionalinių rekomendacijų (*sąlyginė rekomendacija, žemas įrodymų lygis*).
- Ligoniai, kurie dializuojami, ruošiami organų ar kaulų čiulpų transplantacijai arba po jos, taip pat tie, kuriems inicijuojamas gydymas anti-TNF, turi būti rutiniškai tikrinami dėl LTBI ir radus infekciją gydomi (*stipri rekomendacija, žemas įrodymų lygis*).
- Atskiros rekomendacijos yra ir ŽIV infekuotiems asmenims (žiūr. skyrių „TB ir ŽIV infekuoti vaikai“).
- Visi veiksmai, susiję su asmenų patikra ir LTBI gydymu, turi atitikti griežčiausius etikos reikalavimus ir niekaip negali apriboti asmenų migracijos ar imigracinio statuso bei kitaip pažeisti asmenų teises.

10.5 LTBI specifinis gydymas atsižvelgiant į PSO rekomendacijas

PSO nurodo net keletą LTBI gydymo alternatyvų:

- Monoterapija izoniazidu (vaikams – 10 mg (7–15 mg)/kg) kasdien 6 mėnesius (*stipri rekomendacija, aukštas įrodymų lygis*).

- Rifampicinas (vaikams – 15 mg (10–20 mg)/kg) ir izoniazidas (vaikams – 10 mg (7–15 mg)/kg) kasdien 3 mėnesius yra alternatyva pirmai rekomendacijai didelio sergamumo TB šalyse jaunesniems nei 15 metų amžiaus vaikams (*stipri rekomendacija, žemas įrodymų lygis*).
- Rifapentinas pakaitomis su izoniazidu kas savaitę, tęsiant gydymą 3 mėnesius (iš viso 12 dozių) yra kita alternatyva visiems didelio sergamumo šalių vaikams (*sąlyginė rekomendacija, vidutinis įrodymų lygis*).
- Rifampicinas 4 mėnesius po 15 mg (10–20 mg) rekomenduojamas, kai TB šaltinio TM yra atsparios H.

PASTABOS:

- Kol kas Lietuvoje rifapentinas neregistruotas ir jo nėra, todėl pirmiau minėta gydymo schema nenurodyta.
- Lietuvoje nėra vaikams palankių sirupinių vaistų formų.
- Nėra reikšmingų įrodymų, kad atsparumas vaistams nuo TB kaip nors būtų susijęs su profilaktiniu LTBI gydymu.
- Labai svarbus ligonio bendradarbiavimas gydymo laikotarpiu ir visų sveikatos grandžių specialistų palaikymas siekiant nenutraukti paskirto profilaktinio LTBI gydymo, nebent yra kitų reikšmingų aplinkybių.
- Paskyrus LTBI gydymą būtina aktyviai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, taip pat dėl aktyvios TB vystymosi.
- LTBI gydymas yra efektyviausias, kai paskiriamas naujai infekuotiems asmenims.

10.6. Ilgalaikio stebėjimo dėl LTBI rekomendacijos Lietuvoje

- LTBI gydymas naudingiausias neseniai infekuotiems TM asmenims.
- LTBI gydymas yra sudėtinė nacionalinės TB kontrolės ir profilaktikos programos dalis.
- Gydymą nuo LTBI skiria ir kontroliuoja vaikų pulmonologas. Jei ligonis gyvena atokiame rajone, kur vaikų pulmonologo nėra, skirto gydymo priežiūrą ir kontrolę atlieka šeimos ar vaikų ligų gydytojas.
- LTBI gydymas pradedamas tik tuomet, kai atmetama aktyvios TB diagnozė.
- Jei vaikui nustatoma LTBI, reikėtų patikrinti dėl TB suaugusius šeimos narius.
- Jei vaikui buvo hipererginė MR, o TB infekcijos šaltinis nežinomas arba nėra duomenų apie jo vaistinį atsparumą, praėjus 6 mėn. nuo gydymo pradžios atliekama krūtinės ląstos rentgenograma.
- ĮTM nenaudojamas LTBI gydymo efektyvumui įvertinti.
- Pagal galimybes gydymas turi būti kontroliuojamas medicinos darbuotojų.
- Gydytas ir (ar) stebėtas dėl aktyvios TB vaikas stebimas vaikų pulmonologo 1–2 metus (jei reikia – ilgiau) kas 6–12 mėn. Krūtinės ląstos rentgenograma atliekama po 1 metų stebėjimo ir išbraukiant iš apskaitos.
- Jei vaikas yra iš kontakto su DVA TB sergančiu asmeniu, būtina jį stebėti ne mažiau nei 2 metus, tačiau LTBI gydymas nerekomenduojamas. Jei vaiko imunitetas yra nuslopintas, apie galimą gydymo schemos pritaikomumą sprendžia gydytojas vaikų pulmonologas, o esant galimybei – gydytojų konsiliumas.
- Tiek stebint vaiką dėl TB, tiek gydant LTBI, kontraindikacijų atlikti profilaktinius skiepijimus nėra.

11. VAIKŲ KVĖPAVIMO ORGANŲ TUBERKULIOZĖ

11.1. Klinikinės kvėpavimo organų tuberkuliozės formos

- **Pirminė kvėpavimo organų TB:** vaikai suserga, kai pirmą kartą į organizmą patenka TM, rentgeniniu tyrimu plaučiuose nerandama senos TB padarinių (kalcinatų).
- **Antrinė kvėpavimo organų TB:** susergama paūmėjus LTBI, rečiau dėl reinfekcijos, ar paūmėjus gydytai / persirgtai pirminei plaučių TB, rentgeniniu tyrimu plaučiuose gali būti randama senos TB padarinių (kalcinatų).

PASTABA**:** vaikai dažniau serga pirminių formų TB, paaugliai – antrine TB**.**

- **Atvira kvėpavimo organų TB (TM+):**
  - Jei RAB rasta nors viename tepinėlyje, o rentgeniniai pokyčiai plaučiuose būdingi TB.
  - Kai RAB rasta bent viename tepinėlyje ir TM auga terpėse.
  - Vaikams atvira TB forma nustatoma, nors ir neradus RAB dviejuose tepinėliuose, bet pasėlyje minimaliai augant TM.
- **Aktyvi neatvira kvėpavimo organų TB (TM–):**
  - Jei rentgeniniai pokyčiai plaučiuose būdingi TB, bet dviejuose tepinėliuose RAB nerasta ir TM neauga dviejuose pasėliuose (pastaba: jei bakteriologiniam tyrimui negalime paimti 2 ėminių turi būti paimtas bent 1 ėminys).

11.2. Pirminės kvėpavimo organų tuberkuliozės formos

- **Pirminis TB kompleksas (PTBK) plaučiuose** – specifinis uždegimas plaučiuose, turintis ryšį su limfmazgiais, esančiais plaučių šaknyje bei tarpuplautyje.
- **Tarpuplaučio limfmazgių TB (TLTB)** – tai dažniausia vaikų TB forma, kai TM sulaikomos viename ar keliuose limfmazgiuose ir pasireiškia specifiniu tarpuplaučio limfmazgių uždegimu. Pagal rentgeninį vaizdą skiriamos šios TLTB formos:
  - Mažoji forma: pažeisti 1–2 limfmazgiai, jų skersmuo apie 1 cm. Kartais diagnozuojama pagal netiesioginius požymius: plaučių šaknų struktūriškumo sumažėjimą, peribronchito požymius, piešinio paryškėjimą plaučių šaknų srityje (perihiliariai), plokščią limfmazgio šešėlį.
  - Infiltracinė forma: neryškių ribų, nestruktūrinė plaučių šaknis ar paramediastinis pritemimas, padidėjusi apimtis, galimi išsisėjimo požymiai.
  - Tumorinė forma: policikliški limfmazgių šešėliai plaučių šaknyse ar šalia trachėjos.
- **Galimos PTBK ir TLTB komplikacijos:**
  - Pirminė TB pneumonija.
  - Kazeozinė pneumonija – tai TM sukeltas uždegimas, kai mikobakterijų kiekis yra gausus, labai greitai ir plačiai plinta specifiniai pakitimai, įvyksta plaučių audinio nekrozė. Apie kazeozinės nekrozės plotą esti specifinis uždegimas, už jo – nespecifinio uždegimo perifokalinis ruožas.
  - Pleuritas, dažniausiai eksudacinis. Kartais gali pasireikšti kaip ekstrapulmoninė liga – pleuros tuberkuliozė.
  - Hematogeninė generalizacija:
    - ✓ lėtos eigos stambiažidinė diseminacija,
    - ✓ ūminė miliarinė,
    - ✓ TB meningitas,
    - ✓ lėtinė ekstrapulmoninė.
  - Limfogeninė generalizacija, gali būti ne tik intratorakalinė, bet galimas ir mezenterinių bei periferinių limfmazgių specifinis uždegimas.

- Pirminė plaučių kaverna.
- Kraujavimas iš plaučių.
- Bronchų TB.
- Bronchogeninė diseminacija plaučiuose.
- Deformuojantis peribronchitas.
- Retrogradinis TM plitimas.
- Lėtinės eigos pirminė TB.
- Serozinių dangalų specifinis uždegimas – poliserozitas.
- TB meningitas.
- Pneumotoraksas.
- Perikarditas.

- **Diseminuota TB:**
  - Miliarinė TB – ji gali būti pirminės ir antrinės TB komplikacija, kai TM plisdamos hematogeniniu būdu intersticiniame plaučių audinyje sudaro dauginius kelių milimetrų dydžio TB židinius.
  - Diseminuota TB – taip pat plaučių TB komplikacija, kai TM plinta limfogeniniu ar bronchogeniniu būdu, sudarydamos dauginius TB židinius viename ar abiejuose plaučiuose.

11.3. Antrinės kvėpavimo organų tuberkuliozės formos

- **Židininė TB** – tai tokia plaučių TB forma, kuri pasireiškia įvairaus senumo ir dydžio (ne didesniais kaip 1 cm) pavieniais ar dauginiais židiniais, išsidėsčiusiais ribotame plote ir apimančiais ne daugiau kaip vieną du vieno plaučio segmentus ar tris abiejų plaučių segmentus.
- **Infiltracinė plaučių TB** – tai TB infiltratas, kurio centre kazeozė, apimanti vieną du segmentus ar skiltį, dažniausia viršutiniame plaučių lauke, nesant naujų specifinių tarpuplaučio limfmazgių pažeidimų.

PASTABA: antrinės plaučių TB formos dažnesnės paaugliams ir labai retos vaikams iki 15 metų amžiaus.

12. KITOS VAIKŲ TUBERKULIOZĖS KLINIKINĖS FORMOS

- **Pirminis TB kompleksas (PTBK)** – tai ne vien kvėpavimo organų TB. Pirminis TB kompleksas formuojasi ten, kur pirmiausia pateko TM, ir pasireiškia pirminiu TB židiniu tam tikrame organe (pvz., žarnyne, odoje), limfangoitu ir tam organui ar jo daliai priklausančių limfmazgių uždegimu.
- **Periferinių limfmazgių TB –** dažniausia būna kaklo srities limfadenitas, bet gali būti ir kitų limfmazgių grupių, apimti kelis limfmazgius ar net jų grupes. Diagnozę patvirtina histologinis, bakteriologinis tyrimas.
- **Centrinės nervų sistemos TB (CNS TB) meningitas, meningoencefalitas, tuberkulomos smegenyse –** tai specifinės TB infekcijos hematogeninio plitimo rezultatas ir gali išsivystyti, kai:
  - vaikas serga PTB, bet ji nediagnozuota ir negydyta;
  - PTB diagnozuota, bet gydymas nepakankamas (netinkamas gydymo režimas, dozės ar TM yra atsparios vaistams nuo TB);
  - TB vaikui nerandame, bet bendrinės intoksikacijos laikotarpis yra ilgalaikis, pirminį židinį aptikti sunku (tik po kurio laiko randama smulkių kalcinatų plaučių šaknyse).

  <u>TB meningito stadijos:</u>
  - Prodromas – serozinis meningitas. Vyrauja bendri negalavimai, vėmimas, karščiavimas, mieguistumas.
  - Ūminis TB meningitas – smegenų dangalų dirginimo požymiai, meninginiai

simptomai, patologiniai pokyčiai likvore.
  - TB meningoencefalitas – būdingi židininiai simptomai, sąmonės praradimas, koma.

  TB meningitui būdingi likvoro pokyčiai:
  - Didelis baltymo kiekis (0,4–1,5 g/l ir daugiau).
  - Saikingas ląstelių padidėjimas (<1000/l).
  - Pradžioje vyrauja neutrofilai, vėliau – limfocitai.
  - „Baltymo ląstelių disociacija“ (daug baltymo, mažai ląstelių)
  - Gliukozės kiekio sumažėjimas.
  - Chloridų kiekio sumažėjimas.
  - Susidarymas baltyminės plėvelės, kurioje galima rasti TM, todėl diagnostikos pagreitinimo tikslu būtina atlikti Xpert MTB/RIF.
- **Inkstų TB ir lyties organų TB:**
  - Parenchiminė inkstų TB – TB židinys parenchimoje nesiekia taurelių, šlapime patologinių pokyčių dažniausia nebūna.
  - TB papilitas – deformuojamos taurelės, sutrikusi inkstų funkcija, galima leukociturija, hematurija, TM gali būti randama šlapime.
  - Destrukcinė kaverninė inkstų TB – gausūs patologiniai pokyčiai šlapime, inkstų funkcijos sutrikimas, TM randama šlapime.
  - TB adneksitas, salpingitas, orchitas, mastitas, šios formos vaikų amžiuje labai retos.
- **Virškinimo organų TB:**
  - Žarnų TB – retai pasitaikanti forma, pasireiškianti specifiniais opiniais žarnų gleivinės pakitimais.
  - TB mezadenitas – specifinis uždegimas pilvaplėvės limfmazgiuose.
- **Kaulų ir sąnarių TB** – TB pokyčiai vyksta kaulų čiulpuose, ardomas kaulas, formuojasi fistulė, pažeidžiami gretimi minkštieji audiniai, formuojasi šaltasis abscesas. Dažniausia pažeidžiamos ilgųjų kaulų epifizės, gali būti stuburo slanksteliuose, klubo, kelio sąnariuose, šonkauliuose.
- **Odos TB –** tai reta TB forma, kuri gali pasireikšti ribotais ir išsisėjusiais specifiniais odos pokyčiais.
- **Akių TB –** gali būti TB chorionretinitas, periferinis uveitas.
- **Retos kitų organų TB formos**.

PASTABA: ekstrapulmoninę TB diagnozuoja kompetentingi atitinkamų sričių specialistai kartu su gydytojais vaikų pulmonologais, vertindami kliniką, tyrimus, atliktus histologinius ir bakteriologinius tyrimus. Šiuos ligonius gydo specializuoti pulmonologiniai tuberkuliozės skyriai.

13. VAIKŲ TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS KRITERIJAI

- **Vaikų TB diagnozė nustatoma įvertinus:**
  - išsamią anamnezę;
  - TB kontaktą;
  - klinikinius ligos simptomus;
  - ĮTM ir IGRA mėginio rezultatus;
  - krūtinės ląstos radiologinius tyrimus;
  - mikroskopinių, bakteriologinių, molekulinių genetinių bei histologinių tyrimų rezultatus;
  - kitų organų radiologinius bei instrumentinius tyrimus, jei reikia;
  - kitus laboratorinius tyrimus, jei reikia (2, 3 pav.).
- **Neabejotini TB diagnozės kriterijai:**
  - TM radimas tiriamoje medžiagoje;

- histologinis TB granulomos vaizdas ir RAB (+) bei vėlesnis TM patvirtinimas.

- **Jei TM nenustatyta, TB diagnozuojama kliniškai, atsižvelgiant į tam tikrų klinikinių simptomų ir požymių visumą** (4 lentelė).

4 lentelė. Klinikinė plaučių TB diagnozė, kai sukėlėjas nežinomas arba nenustatytas

Bent du simptomai		**Bent du klinikiniai požymiai**
Kosulys, užtrukęs > 2 savaites	**ir**	Kontaktas su TB
Svorio kritimas ar nepriaugimas		Respiraciniai simptomai
Nuolatinis karščiavimas ir (ar) naktinis prakaitavimas > 2 savaites		Rentgeniniai pokyčiai, būdingi plaučių TB
Padidėjęs nuovargis, sumažėjęs fizinis aktyvumas		Teigiami MR ir (ar) IGRA rezultatai

- **Ne plaučių TB diagnozė, jei nėra histologinio ir mikrobiologinio pagrindimo, taip pat nustatoma panašiu pirmiau minėtu principu.**

14. VAIKŲ TUBERKULIOZĖS GYDYMAS

14.1. Vaikų gydymo organizavimo principai ir DOTS įgyvendinimo programa Lietuvoje

- Pagrindinis vaikų TB gydymas yra vaistais nuo TB (VNTB).
- VNTB turi būti skiriami iš karto, nustačius TB diagnozę.
- Gydymo schema turi būti parenkama pagal atitinkamą TB formą, gydymo kategoriją ir, jei yra žinoma, atsižvelgiant į TM jautrumą vaistams.
- Skiriamas ilgalaikis vaistų nuo TB (VNTB) tam tikras gydymo kursas, siekiant sunaikinti TB mikobakterijas ir panaikinti jų sukeliamus patologinius fiziologinius pokyčius organizme. Tuberkuliozės gydymas trunka nuo 6 iki 9–12 mėnesių, o DVA ir XDR TB atveju – net iki 24 mėnesių.
- Gydymo schema susideda iš dviejų fazių:
    - intensyvaus gydymo – baktericidinio gydymo fazės, kai skiriami 3–4 ar net 5 VNTB, šis etapas trunka 2 ar net 3 mėnesius;
    - palaikomojo gydymo – sterilizacijos fazės, kai skiriami 2 VNTB ar net 3 VNTB esant DAV TB ar XDR TB, ir ši fazė trunka 4–5 mėnesius ar ilgiau esant DAV ar XDR TB.
- Gydymas VNTB turi būti nepertraukiamas, tiesiogiai medicinos personalo stebimas visą gydymo laikotarpį DOTS principu pagal 2016 m. vasario 12 d. LR SAM ministro įsakymą Nr. V-237. DOTS (angl. *Directly Observed Treament, Short Course*) – tiesiogiai stebimo trumpo gydymo kurso programa – yra viena svarbiausių siekiant sėkmingai gydyti TB.
- Kiekvienam ligoniui bei tėvams ar globėjams turi būti išsamiai paaiškinta TB rizika, gydymo tikslai ir trukmė, aptartas galimas nepageidaujamas vaistų poveikis, numatytas gydymo ir stebėjimo planas.
- Gydymas *ex juvantibus* nerekomenduojamas, išskyrus miliarinės ir CNS TB atvejus.
- VNTB skiria ir TB gydymą kontroliuoja gydytojas vaikų pulmonologas.
- Vaikų TB gali būti gydoma stacionare ir ambulatoriškai arba derinant abi grandis.

- Jei reikalingas stacionarinis TB gydymas, vaikai gydomi specializuotuose vaikų TB skyriuose / stacionaruose (antrinis / tretinis lygiai).
- Chirurginis gydymas indikuojamas tik esant gydymo nesėkmei ir TB komplikacijoms.

14.1.1. Pirminėje sveikatos priežiūroje dirbančio vaikų ligų gydytojo ar bendrosios praktikos gydytojo teikiama pagalba:

- Įtaria TB, atlieka tuberkulino mėginį ir prireikus siunčia vaikų pulmonologo konsultacijos.
- Tikrina rizikos grupės vaikus dėl TB ir kasmet jiems atlieka tuberkulino mėginius, o prireikus siunčia vaikų pulmonologo konsultacijos.
- Atlieka tuberkulino mėginius vaikams prieš pirmąją klasę ir įtarę TB siunčia gydytojo vaikų pulmonologo konsultacijos.
- Nustatę vaikui TB ar LTBI, tiria kitus šeimos narius ir prireikus siunčia gydytojo pulmonologo konsultacijai.
- Tęsia ambulatorinį TB gydymą po stacionarinio gydymo (kasdien jo akivaizdoje vaikas turi išgerti VNTB), jei vaikui nėra galimybės gydytis DOTS kabinete.
- Tęsia nedarbingumo pažymą TB sergančio vaiko mamai / tėvui, kol vaikas negali lankyti kolektyvo.

14.1.2. Gydytojo vaikų pulmonologo, dirbančio ambulatorinėje grandyje, teikiama pagalba:

- Konsultuoja ligonius, kuriuos atsiunčia bendrosios praktikos gydytojai, pediatrai ir kiti specialistai.
- Patvirtina TB diagnozę, nustato registracijos kategoriją ir gydymo režimą.
- Siunčia ligonius gydyti stacionare.
- Dispanserizuoja ir aktyviai stebi vaikus, sergančius TB, LTBI, kontaktavusius su TB sergančais pacientais, taip pat vaikus, kuriems buvo BCG komplikacijos.
- Paskiria vaistus nuo TB ir prižiūri tiesiogiai kontroliuojamą ambulatorinį gydymą, nesant galimybės suvartoti VNTB DOTS kabinete ar prižiūrint pirminės priežiūros gydytojui.
- Stebi galimą toksinį ir/ar nepageidaujamą VNTB poveikį.
- TM (–) ir neaiškiais TB atvejais suburia gydytojų specialistų konsiliumą.
- Pildo medicininę dokumentaciją: ambulatorinę kortelę, gydymo kortelę, susirgusių ligonių registravimo žurnalą ir registravimo formas Nr. 01 ir Nr. 02 Tuberkuliozės valstybės informacinei sistemai.

14.1.3. Gydytojo vaikų pulmonologo, dirbančio stacionare, teikiama pagalba:

- Patvirtina TB diagnozę, aptardamas ją gydytojų konsiliume.
- Nustato registracijos kategoriją ir gydymo režimą.
- Paskiria VNTB ir vertina šių vaistų galimą toksinį ir nepageidaujamą poveikį.
- Vertina gydymo efektyvumą bei kokybę.
- Baigus gydymą stacionare, paskiria tolesnį ambulatorinį gydymą ir apie tai išrašu informuoja ambulatorinės grandies šeimos gydytoją bei gydytoją vaikų pulmonologą.
- Tvarko medicininę dokumentaciją: informuoja Visuomenės sveikatos centrus apie atvira TB sergančius vaikus.
- Informuoja Tuberkuliozės valstybės informacinę sistemą apie susirgusius atvira ir aktyvia TB vaikus.

- Organizuoja TB sergančių vaikų gydymą išrašius iš stacionaro, gydymą DOTS kabinete ar BPG priežiūroje.

14.1.4. Ikistacionarinis ir stacionarinis gydymas:

- Ambulatoriškai vaikai gydomi ir stebimi dėl LTBI, TB kontakto ar TB (mažoji forma, TM (–), ŽIV (–)) visą gydymo laikotarpį bei gydymo tęsimo etape, jei nėra socialinių ir medicininių kontraindikacijų bei galima užtikrinti tiesiogiai kontroliuojamą gydymą.
- Vaikai dėl TB, jei reikalingas stacionarinis gydymas, gydomi tik specializuotuose stacionaruose.
- Jei ligonis dėl neaiškios kilmės respiracinių simptomų patenka į bendro profilio stacionarą, jam gali būti atliekami įvairūs diagnostiniai tyrimai diferenciacijos tikslu, tačiau patvirtinus arba įtarus TB tolimesnio gydymo turi būti siunčiamas į specializuotą stacionarą.

14.1.5. Specializuoto stacionarinio gydymo indikacijos:

- Nauji bet kurios lokalizacijos vaikų TB atvejai.
- Vaikai, kuriems po atliktų tyrimų kitose gydymo įstaigose įtariama arba nustatyta bet kurios lokalizacijos TB.
- LTBI, jei gydymo poreikio negalima užtikrinti ambulatorinėmis sąlygomis.
- Visų amžiaus grupių vaikai, kurie turi artimą kontaktą su TM(+) ir juos reikia ištirti dėl galimos TB, arba vaikai, kuriems reikalingas gydymas bei izoliacija, o to užtikrinti ambulatorinėmis sąlygomis neįmanoma.
- Vaikai, kuriems yra BCG vakcinacijos komplikacijų ir juos reikia ištirti dėl TB ir gydyti, kai ambulatorinėmis sąlygomis gydymas neįmanomas.
- Įtariant bet kurios lokalizacijos recidyvą, TB proceso aktyvumui nustatyti ir gydyti.
- Vaikai, kuriems pirmą kartą rasti persirgtos TB liekamieji reiškiniai, proceso aktyvumui nustatyti ir, jei reikia, gydyti.

14.1.6. Invaziniai chirurginiai metodai:

- Taikomi tik tretinio lygio stacionare vaikų chirurginio profilio specialistų, kai to reikalauja ligos eiga ir forma, arba negavus teigiamo efekto skiriant VNTB.
- Chirurginio gydymo indikacijas nustato gydytojų specialistų (priklausomai nuo TB pažeidimo vietos) konsiliumas.
- Dažniausios indikacijos atlikti skubią invaziją:
    - Išplitęs eksudacinis TB pleuritas – būtina torakoskopija ar pleuros punkcija atliekant pleuros drenažą. Atlieka vaikų chirurgai.
    - Centrinės nervų sistemos TB, kai būtinas smegenų skilvelių drenažas. Atlieka vaikų neurochirurgai.
    - Kaulų TB atveju, jei reikia, vaikų chirurgai (stuburo TB atveju vaikų neurochirurgai) atlieka kaule esančio židinio chirurginį valymą.
- Gydymo VNTB nesėkmės atveju galimas chirurginis pažeistos tam tikro organo dalies ar viso organo šalinimas.
- Dažniausios indikacijos gydymo VNTB nesėkmės atveju:
    - Plaučių, tarpuplaučio, pleuros TB, jei nėra teigiamo efekto gydant VNT 2–4–6 mėnesius. Galimas pažeistos organo dalies šalinimas.
    - Ekstrapulmoninės TB atveju, kai nėra teigiamo efekto gydant VNTB 2–4–6 mėnesius. Galimas pažeisto organo šalinimas.
    - Invaziniai chirurginiai gydymo metodai taikomi tik skiriant VNTB.

14.2. Vaistai nuo tuberkuliozės

- VNTB skirstomi į pagrindinius (pirmos eilės) ir antros eilės.
- Pirmos eilės vaistai yra patys efektyviausi ir gana gerai toleruojami. Svarbiausios jų savybės pateikiamos 5 lentelėje.

5 lentelė. Pirmos eilės VNTB savybės

Vaistas	Poveikis	Veikimo taikinys	Terpės pH	Veikimo vieta
Izoniazidas (H)	Veikia baktericidiškai po 24 valandų*	Veikia greitai ir vidutiniškai besidauginančias bakterijas	Veiklus šarminėje ir rūgštinėje terpėse	Veikia viduląstelines ir užląstelines TM
Rifampicinas (R)	Veikia baktericidiškai po 1 valandos*. Sterilizuojamasis poveikis	Veikia visas bakterijų populiacijas, taip pat ir dormantines	Veiklus šarminėje ir rūgštinėje terpėse	Veikia viduląstelines ir užląstelines TM
Pirazinamidas (Z)	Veikia baktericidiškai. Sterilizuojantis poveikis po 2–3 mėnesių	Veikia lėtai besidauginančias bakterijas	Veiklus rūgštinėje terpėje	Veikia tik viduląstelines TM
Etambutolis (E)	Veikia bakteriostatiškai. Apsaugo nuo atsparumo vaistams radimosi	Veikia visas bakterijų populiacijas	Veiklus šarminėje ir rūgštinėje terpėse	Veikia viduląstelines ir užląstelines TM

- **Galimi vaistų deriniai – kombinuotieji vaikams palankūs pirmos eilės geriamieji vaistai:**
  - R 75 mg + H 50 mg,
  - R 75 mg + H 50 mg + Z 150 mg,
  - R 75 mg + H 50 mg + Z 150 mg + E 200 mg.

  Vaikams palankių kombinuotųjų vaistų nuo TB formų Lietuvoje ko kas nėra, tačiau numatoma turėti.
- **Išskiriamos trys VNTB poveikio fazės:**
  1. Pirmoji fazė trunka 2–3 dienas, per kurias greitai (daugiausia dėl izoniazido poveikio) sunaikinama apie 90 procentų užląstelinių greitai besidauginančių TM, todėl ligonis tampa mažiau pavojingas aplinkiniams.
  2. Antroji fazė trunka apie 1–2 mėnesius, per kuriuos sunaikinamos beveik visos TM, lėtai besidauginančios ląstelės viduje makrofaguose.
  3. Trečioji fazė trunka apie 4 mėnesius, per kuriuos sunaikinamos išlikusios (persistuojančios) TM.
- **Atsižvelgiant į VNTB poveikį TB ligonių gydymo etapai skirstomi į dvi fazes:**
  1. *Intensyvaus gydymo fazė*. Skiriami 3–4 (kartais net 5 išplitusios komplikuotos TB atveju) VNTB, pasiekiamas baktericidinis poveikis (ligoniai nustoja skirti TM), pagerėja ligonio klinikinė būklė. Ši fazė esant jautrioms VNTB bakterijoms trunka 2 mėnesius.

2. *Palaikomojo gydymo fazė*. Skiriami 2 VNTB ir sunaikinamos likusios TM, kartu apsaugoma nuo ligos atkryčio, vaistinio atsparumo išsivystymo pavojaus nėra, nes dauguma bakterijų sunaikintos. Ši fazė esant jautrioms VNTB bakterijoms trunka 4 mėnesius.

14.3. Pagrindiniai tuberkuliozės gydymo principai ir etapai (adaptuota pagal PSO, 2014–2018 m. rekomendacijas)

- Jei vaikui patvirtinta plaučių ar tarpuplaučio limfmazgių TB, o TM nerasta arba TM jautrios pirmos eilės VNTB arba TB šaltinio TM jautrios VNTB, ligonį būtina gydyti pirmus 2 mėnesius keturiais VNTB (HRZE), tęsiant dar 4 mėnesius dviem vaistais (HR). Gydymo schema: 2 HRZE + 4 HR (*vidutinis įrodymų lygis, stipri rekomendacija*). Intensyvaus gydymo etapas vykdomas stacionare.
- Jei vaikui patvirtinta plaučių ar tarpuplaučio limfmazgių TB mažoji forma, TM (–) ir TB šaltinio TM jautrios VNTB, ligonį galima gydyti pirmus 2 mėnesius trimis VNTB (HRZ), tęsiant dar 4 mėnesius dviem vaistais (HR). Gydymo schema: 2 HRZ + 4 HR (*vidutinis įrodymų lygis, stipri rekomendacija*). Galima gydyti ambulatoriškai, jei užtikrinamas tiesiogiai kontroliuojamas gydymas.
- Vaikus, kuriems yra patikslinta TB meningito, kaulų ir (ar) sąnarių TB diagnozė, būtina gydyti pirmus 2 mėnesius keturiais VNTB (HRZE), tęsiant dar 10 mėnesių dviem vaistais (HR). Gydymo schema: 2 HRZE + 10 HR. Vaistų dozės rekomenduojamos kaip ir plaučių TB atveju (*žemas įrodymų lygis, stipri rekomendacija*). Intensyvusis gydymo etapas vykdomas stacionare.
- Esant generalizuotai TB, sunkios eigos TB meningitui, vaistų dozės pirmame etape gali būti dvigubai didesnės, negu rekomenduojamos įprastais atvejais. Didesnės dozės skiriamos iki klinikinės būklės bei rentgeno ir laboratorinių tyrimų rodiklių pagerėjimo, paprastai 15–30 dienų, labai komplikuotos TB atvejais – ir 60 dienų.
- Komplikuotos sunkios eigos išplitusios TB, CNS TB atveju pirmomis 10–30 dienų galima skirti intraveninius VNTB.
- Kita ekstrapulmoninė TB gydoma kaip ir plaučių TB (*vidutinis įrodymų lygis, stipri rekomendacija*).
- Naujagimiai ir kūdikiai, kuriems yra patvirtinta plaučių ar tarpuplaučio limfmazgių TB, turi būti gydomi tomis pačiomis pirmiau minėtomis dozėmis ir kursais (*vidutinis įrodymų lygis, stipri rekomendacija*).
- Vaikams, sergantiems TB, neskirti streptomicino kaip pirmos eilės vaisto nuo TB (*vidutinis įrodymų lygis, stipri rekomendacija*).
- Pagrindinės vaikų TB gydymo rekomendacijos, etapiškumas ir VNTB dozės pateikiami 6, 7 lentelėse.

6 lentelė. Svarbiausios vaikų TB gydymo rekomendacijos pagal PSO, 2014–2018 m. rekomendacijas

TB susirgimas	Gydymo etapas	
	Intensyvusis	Palaikomasis
Visos TB formos, išskyrus TB meningitą, kaulų ir sąnarių TB	2 HRZE / 2 HRZ Gydymas: DOTS, stacionarinis arba ambulatorinis	4 RH Gydymas: DOTS, ambulatorinis arba stacionarinis, jei yra indikacijų
TB meningitas kaulų ir sąnarių TB	2 HRZE Gydymas: DOTS, stacionarinis	10 RH Gydymas: DOTS, ambulatorinis arba

		stacionarinis, jei yra indikacijų
TB recidyvas, nutrauktas gydymas	3 HRZE Gydymas: DOTS, stacionarinis	5 RHE Gydymas: DOTS, ambulatorinis arba stacionarinis, jei yra indikacijų
Vaistams atspari TB	Gydymas individualus pagal vaistinį atsparumą. Intensyvusis gydymo etapas tik stacionare, vėliau ambulatorinis ar stacionarinis, jei yra indikacijų	

7 lentelė. Pirmos eilės VNTB dozės vaikams mg/kg/d.

Pirmos eilės VNTB	Dozė vartojant kasdien mg/kg/d.
Izoniazidas (H)	10 (7–15)
Rifampicinas (R)	15 (10–20)
Pirazinamidas (Z)	35 (30–40)
Etambutolis (E)	20 (15–25)
Streptomicinas (S) neskiriamas vaikams	15 (12–18)

14.4. Naujai išaiškintos vaistams jautrios vaikų tuberkuliozės gydymas

- Šiai ligonių gydymo kategorijai priskiriami vaikai, sergantys plaučių ar ekstrapulmonine TB, nepriklausomai nuo bakteriologinio patvirtinimo, niekada negydyti VNTB arba gydyti trumpiau negu 1 mėnesį.
- Naujai išaiškintiems ligoniams rekomenduojamas 6 mėnesių gydymas, susidedantis iš intensyviojo ir palaikomojo gydymo etapų (2 HRZE / 4 HR(E)).
- Gydant vaistams jautrią TB intensyvioji gydymo fazė trunka 60 dienų. Individualiu atveju, negerėjant ligonio būklei, išliekant išplitusiems infiltraciniams pakitimams plaučiuose ar patologiniams pakitimams kituose organuose, gydytojų konsiliumo sprendimu intensyvioji fazė gali būti tęsiama dar 30 dienų.
- Jei ligos pradžioje TB procesas buvo labai išplitęs arba ligonio imunitetas yra nusilpęs, palaikomasis gydymas galima tęsti iki 5 mėnesių. Visas gydymas gali trukti 6–8 mėnesius.
- Intensyviosios gydymo fazės metu kas mėnesį atliekami šie tyrimai: bendrasis kraujo tyrimas, kepenų funkcijos rodiklių tyrimai, dėl galimo nepageidaujamo VNTB poveikio.
- Baigus abu gydymo etapus, reikia atlikti kontrolinius mikroskopinius, bakteriologinius ir rentgeninius tyrimus, kurių periodiškumas pateiktas 8 lentelėje.
- Tais atvejais, kai dėl įvairių priežasčių tuberkuliozės gydymas buvo nutrauktas, rekomenduojama pratęsti gydymą, jei ligonis suvartojo daugiau kaip 50 proc. vaistų dozių. Jei ligonis suvartojo mažiau kaip 50 proc. vaistų dozių, gydymą pradėti iš naujo.

8 lentelė. Bakteriologinių ir radiologinių tyrimų periodiškumas gydant naujai išaiškintą vaikų TB

	Intensyvaus gydymo etapas		**Palaikomojo gydymo etapas**			
Mėnuo / Tyrimai	1-as	2-as	**3-ias**	4-as	**5-as**	**6-as**
Ėminio mikroskopija			Kai ligos pradžioje buvo RAB (+) / TM (+) arba jei nebuvo rasta TM, bet nėra teigiamos proceso dinamikos, <u>būtini du ėminiai, jei negalima gauti abiejų ėminių, būtinas bent vienas</u>		<u>Būtinas 1</u> , jei ligos pradžioje buvo RAB (+) TM (+)	
Ėminio pasėlis			Jei ligos pradžioje buvo RAB (+) / TM (+) arba jei nebuvo rasta TM, bet nėra teigiamos proceso dinamikos, <u>būtinas vienas ėminys</u>		<u>Būtinas vienas</u>, jei ligos pradžioje buvo RAB(+) TM(+)	
Radiologinis tyrimas			<u>Būtinas</u>			<u>Būtinas</u>

PASTABA: rentgeninis ir bakteriologiniai tyrimai gali būti atliekami dažniau, kai reikia vertinti ligos eigą, įtariant neigiamą proceso dinamiką ar vaistinį atsparumą.

14.5. Pakartotinio tuberkuliozės atvejo gydymas

- Šiems gydymo atvejams priskiriami ligoniai, kuriems gydymas buvo nesėkmingas, nutrauktas arba jiems buvo ligos atkrytis.
- Visiems šiems ligoniams prieš pradedant gydymą būtina atlikti skreplių, skrandžio ar bronchų nuoplovų pasėlio ir jautrumo pirmos eilės vaistams tyrimus (bent jau izoniazidui ir rifampicinui).
- Gydymo pasirinkimas priklauso nuo jautrumo vaistams rezultatų.
- Greitais molekuliniais jautrumo vaistams tyrimais paneigus DVA TB, skiriamas anksčiau aprašytas 6 mėnesių trukmės gydymo režimas (2 HRZE / 4 HR(E).
- Greitais molekuliniais ar pasėlio jautrumo vaistams tyrimais patvirtinus DVA TB, toliau gydymas skiriamas pagal DVA TB gydymo kategoriją.
- Pakartotino ir nutraukto TB atvejo gydymo efektyvumas vertinamas atliekant

tyrimus, kaip nurodyta 8 lentelėje. Jei 5-o mėnesio pabaigoje randama RAB (+) / TM (+) ar išlieka platūs infiltraciniai pakitimai plaučiuose ar kituose organuose, gydymas vertinamas kaip nesėkmingas ir ligonis, atlikus ėminių pasėlio ir jautrumo vaistams tyrimus, toliau gydomas iš naujo (2 HRZE / 4 HR(E). Bet kurioje gydymo fazėje, diagnozavus DVA TB, gydymas vertinamas kaip neefektyvus (nesėkmingo gydymo registracijos grupė) ir ligonis toliau gydomas pagal DVA TB gydymo režimą.

14.6. Vaistams atsparios tuberkuliozės gydymo rekomendacijos

- Tuberkuliozės mikobakterijų atsparumas vaistams nuo tuberkuliozės patvirtinamas atlikus jautrumo vaistams tyrimus, kurie parodo TM atsparumą *in vitro* vienam ar keliems vaistams.
- Kai vaikas yra iš kontakto su sergančiu vaistams atsparia TB, nustačius jam TB, gydymas skiriams pagal TB šaltinio vaistinį atsparumą (tikėtina atspari vaistams TB).
- Atsparumą vaistams nuo tuberkuliozės galima įtarti, kai pagal standartinį režimą gydomam vaikui pakartotinai ar naujai randama TM arba yra klinikinių ir (ar) radiologinių tuberkuliozės progresavimo požymių (galimà vaistams atspari TB). Kruopščiai renkant anamnezę, kartais pasiseka nustatyti vaiko bendravimo su mirusiu nuo TB ar nutraukusiu TB gydymą asmeniu.
- Vaistams atspari TB gydoma antros eilės VNTB. Šie vaistai skiriami, kai mikobakterijos atsparios pirmos eilės vaistams, ligonis netoleruoja pirmos eilės vaistų.
- Atsparios vaistams tuberkuliozės gydymas turi būti organizuojamas specializuotuose skyriuose, užtikrinant infekcijos kontrolę.
- Pagrindiniai antros eilės vaistai ir jų dozės vaikams nurodomos 9 lentelėje.

9 lentelė. Antros eilės VNTB dozės vaikams (mg/kg/d.) vaistams atspariai TB gydyti

Vaistas	Vaisto santrumpa	Vartojimo būdas	Dozė mg/kg/d.
Amikacinas	Am	į/r, į/v	15–30
Amoksicilino klavulanas	Amx/Clv	p/o, į/v	40 (pagal amoksicilino komponentą) 2 kartus per dieną
Bedakvilinas	Bdq	p/o	6 mg/kg 14 dienų, vėliau 3–4 mg/kg 3 kartus per savaitę
Cikloserinas	Cz	p/o	15–20
Delamanidas	Dlm	p/o	3–4
Etambutolis	E	p/o, į/v	15–25
Etionamidas	Eto	p/o	15–20
Imipenemas su cilastinu	Imp/Cln	į/v	15–25 kas 6 val.
Izoniazidas	H	p/o, į/v	10 (7–15–20)
Kanamicinas	Km	į/r, į/v	15–30
Kapreomicinas	Cm	į/r, į/v	15–30
Klofaziminas	Cfz	p/o	2–5
Levofloksacinas	Lfx	p/o	15–20

Linezolidas	Lzd	p/o, į/v	10–12, jei svoris > 16 kg; 15, jei svoris < 16 kg
Meropenemas	Mpm	į/v	20–40 kas 8 val.
Moksifloksacinas	Mfx	p/o	10–15
Paraaminosalicilo rūgštis	PAS	p/o	200–300 į 2 dalis
Pirazinamidas	Z	p/o	30–40
Protionamidas	Pto	p/o	10–20
Rifampicinas	R	p/o, į/v	15 (10–20)
Rifabutinas		p/o, į/v	
Terizidonas	Trd	p/o	15–20

14.6.1. Vienam ir daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės gydymas

- Monoatsparumas – TM atsparumas vienam pirmos eilės vaistui nuo tuberkuliozės, išskyrus rifampiciną.
- Poliatsparumas – TM atsparumas daugiau negu vienam pirmos eilės vaistui nuo tuberkuliozės, išskyrus izoniazido ir rifampicino derinį.
- Vaikams, kuriems nustatytas rezistentiškumas izoniazidui (izoniazidui atspari TB (H-TB) arba jie yra iš kontakto su sergančiu atsparia H-TB asmeniu, bet yra patvirtintas jautrumas rifampicinui, rekomenduojama skirti 6 mėn. rifampicino, etambutolio, pirazinamido ir levofloksacino derinį (6 REZ-Lfx).

14.6.2. Rifampicinui atsparios vaikų tuberkuliozės gydymas

- Gydymas skiriamas nuo 9 iki 11 mėnesių, intensyvioji gydymo fazė trunka nuo 4 iki 6 mėnesių, priklausomai nuo TM skyrimo ar klinikinių ir radiologinių pokyčių dinamikos, gydymo tęsimo fazė – 5 mėnesius.
- Gydymo fazės, vaistų pasirinkimas ir jų dozės nurodyta 10 lentelėje.

10 lentelė. Rekomenduojami VNTB vaikų atspariai rifampicinui TB gydyti

Gydymo fazė	Trukmė (mėnesiais)	Vaistai
Intensyvioji	4–6	Am; Mfx (arba Lfh); Pto; Hh (didelės H dozės); Cfz; E; Z
Gydymo tęsimo	5	Mfx (arba Lfh); Cfz; E; Z

PASTABOS:

- Intensyviajai gydymo fazei pasirinkti 4–5 vaistus.
- Gydymo tęsimo fazei pasirinkti 2 ar 3 vaistus.
- Protionamidą (Pro) galima keisti etionamidu (Eto).

- Amikaciną (Am), moksifloksaciną (Mfx) (arba levofloksaciną (Lfh) rekomenduojame skirti artimesnėmis maksimalioms dozėmis.
- Vaistus rinktis mažiau toksiškus.
- Vaistų kiekį rinktis priklausomai nuo proceso išplitimo ir ligos sunkumo eigos, aptarus gydytojų konsiliume.
- Amikacino dozę skirti artimesnę maksimaliai. Levofloksacino pagrindinė dozė vaikams yra 15–20 mg/kg. Penkerių metų ir jaunesniems vaikams dozę dalinti į dvi dalis – rytinę ir vakarinę.

14.6.3. DVA ir XDR vaikų tuberkuliozės gydymo principai

- Vaikų DVA TB būtina gydyti stacionare, individualiai, tik tiesiogiai kontroliuojant medicinos personalui, stebint galimą nepageidaujamą vaistų veikimą, konsultuojant specialistams.
- Sudaryti vaistų derinį pagal TM jautrumą ir aptarti jį gydytojų specialistų konsiliume.
- Nedelsiant ir adekvačiai gydyti vaistų sukeltus nepageidaujamus reiškinius tariantis su reikiamais gydytojais konsultantais.
- Vartoti ne mažiau kaip 4–5 vaistus pagal TM (vaiko ar kontakto) jautrumą.
- Pirazinamido, etambutolio ir fluorochinolono rekomenduojama skirti vieną kartą per dieną, norint pasiekti aukščiausią vaistų koncentraciją ir didesnį vaisto poveikį. Vieną kartą per dieną galima skirti ir kitų antros eilės VNTB, tačiau etionamidas, protionamidas, cikloserinas, paraaminosalicilo rūgštis, jaunesniems nei penkerių metų vaikams levofloksacinas skiriami dalijant dienos dozę, kad sumažėtų nepageidaujamas poveikis.
- Injekcinius VNTB (aminoglikozidus ar kapreomiciną) galima leisti net 6 mėnesius, bet gydant vaikus būtina aptarti gydytojų specialistų konsiliumuose. Pirmus mėnesius leisti kasdien, toliau galima 3 kartus per savaitę. Stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų ir tartis su kitais gydytojais konsultantais.
- Pirazinamidas gali būti vartojamas visą gydymo kursą.
- Gydyti VNTB ne trumpiau kaip 18 mėnesių po paskutinio neigiamo pasėlio dėl TM.
- Jei vaikas neskyrė TM, gydymo kursas turi būti ne trumpesnis nei 9 (12) mėnesių. Gydymo kursas pailginamas iki 24 mėnesių, esant išplitusiam TB procesui, taip pat jei nėra teigiamos bakteriologinės, radiologinės ir klinikinės dinamikos.
- Negalima protarpiais, t.y. su pertraukomis, gydyti vaiko, sergančio DVA TB arba XDR TB.
- Gydymas ambulatorinėmis sąlygomis privalo būti tiesiogiai kontroliuojamas (DOTS).
- Nuolat aiškinti ligonių tėvams ar artimiesiems galimas gydymo antros eilės VNTB nepageidaujamas reakcijas, psichologiškai paremti, kad gydymą tęstų.
- DVA TB gydymo režimas sudaromas pagal jautrumo vaistams tyrimo rezultatus bei vaistų nuo TB efektyvumo pirmumą. Prisimintina, kad vaistų schemos gali kisti atsižvelgiant į gydymo veiksmingumą, gretutines ligas (AIDS, inkstų, kepenų ligos ir kt.), vaistų toleravimą.

14.6.4. Ypač atsparios vaistams tuberkuliozės (XDR TB) gydymas

- Gydant XDR TB rekomenduojama skirti mažiausiai 4 vaistus (kurie niekada prieš tai nebuvo skirti) intensyviosios gydymo fazės metu ir 4 vaistus gydymo tęsimo fazėje.
- Rekomenduojama vartoti naujesnės kartos fluorochinolonus (moksifloksaciną), taip pat pirazinamidą.

- Injekcinius vaistus rekomenduojama vartoti 12 mėnesių ar ilgiau.
- Dideles izoniazido dozes galima skirti, kai nustatytas nedidelio lygio atsparumas izoniazidui.
- Vaikams galima vartoti ir gali būti veiksmingas bedakvilinas arba delamanidas.
- Bedakvilino ar delamanido rekomenduojama skirti, kai gydant sergančius DVA TB ir XDR TB vaikus gydymo režimui sudaryti nepakanka 4 efektyvių vaistų.
- Jautrumo šiems vaistams tyrimo metodų kol kas nėra. Juos reikia atsargiai skirti kartu su fluorochinolonais ir klofaziminu.
- Vaikų DAV TB ir XDR TB gydymo režimai bei vaistų dozės nurodytos 11 lentelėje ir 4 paveiksle.

14.6.5. Vaistams atsparios vaikų tuberkuliozės gydymo efektyvumo įvertinimas

- Vaistams atsparios TB gydymo efektas vertinamas kas mėnesį atliekant skreplių mikroskopijos ir pasėlio tyrimus, jei vaikas skyrė atsparias TM.
- Molekuliniai TB diagnostikos metodai gydymo efektui vertinti nenaudojami.
- Baigus gydymą, ligonis mažiausiai dvejus metus turi būti aktyviai stebimas. Jei ligos pradžioje skyrė atsparias TM, reguliariai turi būti atliekami skreplių mikroskopijos ir pasėlio tyrimai dėl TM: kas 3 mėnesiai pirmaisiais metais nuo gydymo pabaigos ir kas 6 mėnesiai – antraisiais metais.
- Radiologiniai tyrimai intensyviosios gydymo fazes pabaigoje ir gydymo tęsimo fazės viduryje bei pabaigoje. Jei klinikinio pagerėjimo nėra, atlikti radiologinius tyrimus vertinant ligos eigą. Radiologinius tyrimus po pasveikimo atlikti pirmais metais kas 6 mėnesius, vėliau – kas 12 mėnesių.

11 lentelė. Vaistų grupavimas, rekomenduojamas R, DVA ir XDR TB gydymo atvejais

GRUPĖ	VAISTAS	SANTRUMPA
Grupė A Skirkite tris vaistus (nebent jų skirti negalima	Levofloksacinas *arba* Moksifloksacinas Bedakvilinas Linezolidas	Lfx Mfx Bdq Lzd
Grupė B Skirkite du vaistus (nebent jų skirti negalima)	Klofaziminas Cikloserinas *arba* Terizidonas	Cfz Cs Trd
Grupė C Skirkite, jei vaistų iš A ir B grupių nepakanka	Etambutolis Delamanidas Pirazinamidas Imipenemas su cilastatinu *arba* Meropenemas Amikacinas (streptomicinas, kanamicinas, kapreomicinas) Etionamidas *arba* Protionamidas p-aminosalicilo rūgštis	E Dlm Z Ipm-Cln Mpm Am (S, Km, Cm) Eto Pto PAS

	Amoksicilinas su klavulano rūgštimi	Amx/Clv

PASTABOS:

1. Pirazinamidas skiriamas tik nustačius TM jautrumą pirazinamidui.
2. Amoksicilinas su klavulano rūgštimi skiriami kartu su kiekviena Imp-Cln ar Mpm doze, tačiau nėra skaičiuojamas kaip atskiras vaistas ir neturėtų būti vartojamas kaip atskiras vaistas.
3. Am, S, Km ir Cm skyrimas gali būti svarstomas, jei nustatomas TM jautrumas šiems vaistams bei gali būti užtikrintas aukštos kokybės audiologinio tyrimo atlikimas vertinant dėl klausos sutrikimų. S, Km, Cm skiriami tik nustačius TM atsparumą Am ir esant išlikusiam TM jautrumui šiems vaistams.
4. PSO rekomenduoja bedakviliną skirti vyresniems nei 6 metų, o delamanidą – vyresniems kaip 3 metų amžiaus vaikams. Šie naujieji VNTB dar nėra iki galo ištirti mažiems vaikams gydyti, todėl jų gydymo režimo pasirinkimas gali būti sudėtingas. Paprastai delamanidu ar bedakvilinu gydoma 6 mėn. tačiau, nesant veiksnių vaistų gydymo schemai sudaryti, kartais vartojami visą gydymo laiką (duomenys riboti). Pradiniai tyrimų rezultatai rodo, kad vartojant bedakviliną su delamanidu kartu, jų nepageidaujamas poveikis nesumuojamas. Tikslesnių rekomendacijų reikia tikėtis ateityje.
5. Vaikų, sergančių ŽIV, DVA-TB gydymo režimų sudėtis iš esmės yra tokia pati. Efavirenzo reikia vengti vaikams, kuriems skiriamas bedakvilinas su delamanidu, nes efavirenzas šioje situacijoje mažina bedakvilino koncentraciją.
6. Vaikų gydymo trukmė turėtų priklausyti nuo TB lokalizacijos ir sunkumo: mažosios TLTB formos su DVA gydomos nuo 9 iki 12 mėnesių, o sunkiais atvejais (įvertinti klinikinį sveikimą!) reikės 12–18 mėnesių gydymo. Pagal PSO, jaunesnių nei 15 metų vaikų sunkia TB laikoma liga, kai yra ertmių plaučiuose ar procesas abipusis, arba TB liga ekstrapulmoninė, išskyrus nekomplikuotas TLTB formas. Nustatant gydymo trukmę atsižvelgiama į vaikų mitybos nepakankamumą, imunosupresiją ir teigiamą bakteriologiją gydymo pradžioje.

14.7. Ekstrapulmoninės tuberkuliozės gydymas

- Ekstrapulmoninė vaistams jautri TB gydoma kaip ir plaučių TB, tik nervų sistemos ir kaulų bei sąnarių TB ilgesniais 8-12 mėnesių gydymo kursais.
- Kaulų ir sąnarių tuberkuliozei rekomenduojama trukmė yra 2 RHZE / 7–12 HRE, ilgiausia – sergantiems tuberkulioziniu meningitu, skiriant intensyviojoje gydymo fazėje vaistus 2 mėnesius, o gydymo tęsimo fazėje 7–12 mėnesių. Tuberkulioziniu meningitu sergančių ligonių gydymo schemoje etambutolį rekomenduojama pakeisti streptomicinu.
- DVA ekstrapulmoninė TB gydoma kaip ir plaučių DVA TB, tik sergant nervų sistemos DVA TB būtina parinkti vaistus, kurie gerai įsiskverbia į centrinę nervų sistemą:
  - H, R, Z, etionamidas, protionamidas ir cikloserinas gerai įsiskverbia į cerebrospinalinį skystį.
  - Kanamicinas, amikacinas, kapreomicinas patenka ir esant galvos smegenų uždegimui.
  - Paraaminosalicilo rūgštis ir E blogai įsiskverbia į cerebrospinalinį skystį.
  - Fluorochinolonai pasižymi permaininga penetracija, vėlesnės kartos fluorochinolonai geriau patenka į cerebrospinalinį skystį, geriausiai – moksifloksacinas.

- Kapreomicino penetracija yra mažiau ištirta.
- Duomenų apie bedakvilino ar dalamanido penetraciją į likvorą nėra.

- Ekstrapulmoninės TB gydymą būtina aptarti sudarant VNTB derinius su gydytojais specialistais, o sprendimus priimti gydytojų konsiliume.
- Ligonių, sergančių ekstrapulmonine TB, gydymo efektyvumas vertinamas pagal klinikinių požymių ir ligonio svorio dinamiką.

14.8. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į VNTB

- Nepageidaujamos reakcijos dažnesnės vartojant antros eilės VNTB, bet pasitaiko ir skiriant pirmos eilės VNTB. Vaikai VNTB dažniausiai toleruoja gerai, jiems nepageidaujamas vaistų poveikis pasireiškia daug rečiau nei suaugusiems ligoniams. Galimi VNTB nepageidaujami poveikiai pateikiami 12 lentelėje.

12 lentelė. Galimi VNTB nepageidaujami poveikiai

Nepageidaujami poveikiai	**Vaistas**	**Gydymo taktika**
Sunkūs nepageidaujami poveikiai		
Bėrimas su niežuliu ar be jo	Etambutolis, streptomicinas, izoniazidas, rifampicinas, pirazinamidas, fluorochinolonai	Vaistų skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį
Klausos sutrikimas, vestibulinio aparato sutrikimai (svaigimas ir nistagmas)	Streptomicinas, amikacinas, kanamicinas, kapreomicinas	Vaisto skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį. Atlikus otoskopiją paneigti sieros kamščių buvimą. Sutrikimus sukėlusio vaisto daugiau skirti nerekomenduojama
Traukuliai	Fluorochinolonai, izoniazidas, cikloserinas,	Vaisto skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį. Traukulius sukėlusio vaisto vartoti negalima
Gelta, hepatitas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Izoniazidas, rifampicinas, pirazinamidas	Paneigus kitas priežastis, vaistų skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį (*plačiau apie hepatotoksinį poveikį 13 lentelėje*)
Regos sutrikimas	Etambutolis	Paneigus kitas priežastis, vaistų skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį. Etambutolio daugiau skirti nerekomenduojama
Imuninis inkstų pažeidimas	Rifampicinas, ypač pradėjus vartoti po prieš tai buvusio nutraukimo	Vaisto skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį. Rifampicino daugiau skirti nerekomenduojama

Trombocitopenija	Rifampicinas, fluorochinolonai	Sunkiu atveju – trombocitų transfuzija. Trombocitopeniją sukėlusio vaisto daugiau skirti nerekomenduojama
Aplazinė anemija	Izoniazidas	Sunkiu atveju – kraujo transfuzija. Izoniazido daugiau skirti nerekomenduojama
Inkstų pažeidimas, šlapimo kiekio sumažėjimas	Streptomicinas, amikacinas, kanamicinas, kapreomicinas	Vaisto naudojimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį.
Pseudomembraninis kolitas	Amoksicilinas su klavulano rūgštimi, imipenemas su cilastatinu, linezolidas	Skirti vankomicino su metronidazoliu
Širdies ritmo sutrikimas	Fluorochinolonai	Vaisto skyrimą nutraukti. Daugiau skirti nerekomenduojama
Kardiotoksinis poveikis: QT tarpo pailgėjimas EKG	Bedakvilinas, delamanidas, florochinolonai	Stebėti QT tarpą EKG 1 kartą per savaitę, vėliau 2 kartus per mėnesį, neskirti šių vaistų, jei QT tarpas >500 ms. Konsultuotis su vaikų kardiologais. Bedakvilino ir delamanido negalima skirti kartu
Nesunkūs nepageidaujami poveikiai		
Sumažėjęs apetitas, pykinimas, pilvo skausmas, gastritas	Pirazinamidas, rifampicinas, izoniazidas	Vaistus vartoti su nedideliu maisto arba vandens** kiekiu arba vaistą vartoti prieš miegą. Jei simptomai sunkėja (gausus vėmimas ar vėmimas su krauju), vaisto skyrimą nutraukti bei gydyti nepageidaujamą poveikį
Viduriavimas	PASR, etionamidas, izoniazidas, rifampicinas, fluorochinolonai	Pakankamas skysčių vartojimas
Tinimas	PASR, etionamidas	Tirti dėl galimo skydliaukės pažeidimo
Sąnarių skausmas	Pirazinamidas	Skirti aspiriną arba nesteroidinį vaistą nuo uždegimo, arba paracetamolį
Raumenų ir sausgyslių skausmas	Fluorochinolonai	Skirti aspiriną arba nesteroidinį vaistą nuo uždegimo, arba paracetamolį
Pėdų ar rankų dilgčiojimas, tirpimas, deginimo jausmas	Izoniazidas, cikloserinas	Skirti piridoksiną

Mieguistumas, nuovargis	Izoniazidas, linezolidas, pirazinamidas, fluorochinolonai	Vaistą vartoti prieš miegą
Oranžinė ar raudona šlapimo spalva	Rifampicinas	Informuoti ligonį, jog tai nėra pavojinga
Gripo simptomai (karščiavimas, nuovargis, galvos ir sąnarių skausmas)	Pertraukiamas rifampicino vartojimas	Vaistą skirti kas dieną

- **Galimas nepageidaujamas poveikis vartojant VNTB derinius:**
  - H + R – 2,5 proc. atvejų pasireiškia toksinis hepatitas.
  - H + R + Z – didžiausia hepatotoksinių komplikacijų galimybė.
  - Nuo R didėja bilirubino kiekis kraujyje.
  - Nuo H didėja kepenų fermentų aktyvumas.
  - Jei kepenų fermentų aktyvumas padidėja 1–3-ią gydymo savaitę, tai yra nepageidaujamas H poveikis.
  - Jei kepenų fermentų aktyvumas padidėja 4–8-ą gydymo savaitę, tai yra nepageidaujamas Z poveikis.
  - H + P arba H + ETIO, arba P + CKZ, arba H + CKZ, arba ETIO + CKZ – galimas toksinis poveikis centrinei nervų sistemai.
  - E + P, arba E + ETIO, aminoglikozidai + P, arba aminoglikozidai + ETIO – galimas toksinis poveikis regos nervui.

- **Priemonės nepageidaujamiems VNTB poveikiams išvengti:**
  - Klinikinė stebėsena – nuolatinis ligonio stebėjimas.
  - Prieš pradedant skirti VNTB (2 ar daugiau hepatotoksinių vaistų), rekomenduojama ištirti kepenų funkciją rodančius fermentus, tačiau, daugelio autorių nuomone, tai nebūtina, jei nėra aiškių klinikinių kepenų pažeidimo požymių ar kepenų ligos iš ligos anamnezės.
  - Laboratorinius tyrimus atlikti kas 1–2 savaites ar mėnesį, atsižvelgiant į ligonio būklę. Būtina tirti kepenų fermentų aktyvumą, o jei reikia – periferinį kraują, bilirubino, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujyje.
  - Kepenų pažeidimo korekcijos taktika pateikiama 13 lentelėje.
  - Okulisto konsultacijos prieš skiriant etambutolį ir juo gydant kas 1 mėnesį.
  - Vaikų gydytojų specialistų (neurologo, otorinolaringologo, gastroenterologo, kt.) konsultacijos, jeigu reikia.
  - Amikacino koncentracijos kraujyje kartotinis tyrimas

13 lentelė. Kepenų pažeidimas (hepatotoksinis poveikis)

Požymis	Galimas vaistas, sukėlęs nepageidaujamą reakciją	Gydymas ir stebėjimo taktika
Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, gelta	Z, H, R, Pto, Eto, Bdq, PAS, Lzd, labai retai fluorchinolonai	• Anamnezė, ar nesirgo hepatitu • Tirti ALT, AST prieš gydymą • Jei ALT, AST < 5 kartus nei norma ir nėra geltos, skirti simptominį gydymą, konsultuojantis su vaikų gastroenterologu, kartu tęsti gydymą VNTB; • Jei ALT, AST > 5 kartus nei norma ir (ar) yra

		gelta, būtina nutraukti gydymą VNTB, kartoti ALT ir AST tyrimus kas savaitę, kai jų lygis sumažės iki normos, palaipsniui įtraukti VNTB po vieną, tikrinant kepenų fermentų aktyvumą. Jei vaiko būklė neleidžia palikti be gydymo VNTB, reikia skirti kepenims palankius vaistus (injekciniai VNTB, etambutolis, fluorochinolonai, cikloserinas); fermentams pasiekus normą, palaipsniui įtraukti hepatotoksnius vaistus. Jei kepenų fermentų aktyvumas didėja ir vėl, keisti gydymą, įvedant kitus VNTB • Kas mėnesį atlikti ALT, AST tyrimus kiekvienam ligoniui, gaunančiam VNTB • Hepatitą gydyti konsultuojantis su vaikų gastroenterologu.

14.9. Kiti vaistai, vartojami vaikų tuberkuliozei gydyti

- Kortikosteroidai vartojami ligos pradžioje, tačiau juos reikia skirti atsargiai, vertinant galimą DVA ir atsižvelgiant į TB formą. Įprastinė dozė – 1 mg/kg, ne ilgiau kaip 5–14 dienų:
    - TB meningitas (mažina intrakranijinį spaudimą ir eksudaciją, gerina smegenų kraujotaką, malšina uždegimo požymius), dozė gali būti net iki 1–3 mg/kg/d.
    - TB perikarditas.
    - Uždegiminis imuniteto atsikūrimo sindromas IRIS (angl. *immune reconstitution inflammatory syndrome*). Šis sindromas galimas sergant ŽIV ir kartu su VNTB pradėjus vartoti antiretrovirusinius vaistus, taip pat nutraukus naviko nekrozės faktoriaus inhibitoriaus vartojimą ir paskyrus VNTB.
    - Rečiau steroidai skiriami esant komplikuotai TLTB (mažina sunkaus kvėpavimo sutrikimo sindromą ir galimybę susidaryti lokalizuotai emfizemai bei atelektazėms, bronchų TB galimybę), miliarinei ir diseminuotai TB (mažina alveolinį kapiliarinį bloką, gerina rezorbciją), pleuritui (mažina eksudaciją).
    - Toksinis kepenų pažeidimas: skiriami esant būtinybei tęsti gydymą VNTB pagal gyvybinius poreikius.
- Polivitaminai.
- Vitaminas B_6 gydant H būtinas krūtimi maitinamiems kūdikiams, o kitiems vaikams – jeigu reikia.
- Kepenų funkciją tausojantys vaistai.
- Kraujavimą mažinantys vaistai (atsikosėjant krauju).
- Probiotikai, jeigu reikia.
- Centrinės nervų sistemos funkciją palaikantys vaistai sergant CNS TB.
- Kita simptominė terapija.

14.10. Tuberkulioze sergančio vaiko gydymo režimas ir mityba

- Jei TB komplikuota, būtinas visiškos ramybės (lovos) režimas.
- Jei TB sergantis vaikas skiria TM, būtina griežta jo izoliacija, kad neapkrėstų savo bendraamžių ir šeimos narių.

- Jei TB nekomplikuota, reikia laikytis nustatyto griežto režimo – laiku eiti miegoti, pasivaikščioti, žaisti. Kad gerėtų kvėpavimas ir kraujo apykaita, patariama lauke būti ne mažiau kaip 3–4 valandas, o vasarą ir ilgiau.
- Svarbi gydomoji kvėpavimo mankšta ir bendra gydomoji kūno kultūra.
- Svarbu išlaikyti tinkamą baltymų, angliavandenių, riebalų santykį mityboje, valgis turi būti skanus, įvairus, maitinti reikia 4–5 kartus per dieną.

15. TUBERKULIOZĖ IR MOTINYSTĖ

- Pasaulyje, net ir išsivysčiusiose šalyse, daugėja 25–45 metų moterų, sergančių TB. Didelė tikimybė, kad kai kurios iš jų sirgs TB nėštumo metu. Rizika susirgti TB nėščiosioms yra tokia pati kaip ir ne nėščioms moterims. Tačiau labai svarbu įtarti, anksti išaiškinti ir tinkamai pradėti gydyti TB nėščiai moteriai, kad būtų išsaugotas vaisius, užtikrinta motinos ir naujagimio sveikata. Didžiausias dėmesys turėtų būti skiriamas rizikos grupės moterims.
- Nėščiosios, priklausančios didelės rizikos sirgti TB grupei:
    - kontaktuojančios su sergančiais TB asmenimis;
    - gydytojui radus ar moteriai nurodžius TB būdingų klinikinių simptomų;
    - sergančios gretutinėmis ligomis, kurios padidina riziką susirgti TB;
    - vartojančios alkoholį ir narkotikus;
    - moterys, esančios pataisos įstaigose, psichiatrijos ligoninėse, globos namuose ir kt.;
    - infekuotos ŽIV;
    - atvykusios iš didelio sergamumo TB zonų.
- TB įtaka vaisiui nėštumo metu:
    - Įgimta TB pasitaiko retai. Pasaulyje registruojama mažiau nei 300 įgimtos TB atvejų per metus. Lietuvoje per 30 metų registruoti 5 įgimtos TB atvejai.
    - Didesnė įgimtos TB rizika yra tuomet, kai motina serga aktyvia, hematogeniniu būdu išplitusia TB (meningitas, diseminuota (miliarinė) tuberkuliozė, TB pleuritas ir kt.) arba aktyvia genitalijų, inkstų TB.
    - Vaisius gali būti užsikrėtęs per infekuotos placentos kraujagysles arba aspiravęs ar nurijęs infekuotų vaisiaus vandenų ar genitalijų sekreto gimdymo metu. Užsikrėtus per placentos kraujagysles, pirminis TB židinys gali formuotis tiek plaučiuose, tiek kepenyse bei vartų limfmazgiuose, antruoju atveju pakitimai vyraus plaučiuose.
    - Kur kas didesnė tikimybė, kad naujagimis užsikrės TB oro lašiniu būdu po gimimo, jei mama sirgs atvira TB ir nuo jos nesigydys.
- Įgimta TB:
    - Įgimtos TB simptomų gali būti nuo pat gimimo, bet dažniausiai jie išryškėja 2–4-ą gyvenimo savaitę. Ligos pasireiškimo laikotarpis galimas nuo kelių parų iki kelių mėnesių. Todėl pirmus šešis gyvenimo mėnesius būtina ypač aktyviai stebėti tuos naujagimius, kuriems yra didelė įgimtos TB rizika.
    - Galimi įgimtos TB simptomai: kvėpavimo nepakankamumas, pakilusi temperatūra, padidėjusios kepenys ir blužnis, neramumas ar letargija, pilvo pūtimas, virškinamojo trakto disfunkcija, svorio mažėjimas ar nepakankamas jo augimas, odos bėrimas, otoantritas, tarpuplaučio limfadenopatija, pakitimai plaučių rentgenogramoje, apnėja, cianozė, petechijos, vėmimas.
    - Įgimtos TB kriterijai: TM radimas naujagimio bronchų išskyrose ar skrandžio turinyje ir vienas iš šių požymių: patvirtinta motinos TB ir nėra

kitų kontaktų, specifiniai pakitimai placentoje ar endometriumo punktate, simptomų pradžia pirmąją gyvenimo savaitę, pirminis TB kompleksas ar specifinė granuloma kepenyse.
    - Įtarus įgimtą TB, atlikti apžvalginę krūtinės ląstos rentgenogramą ir juosmeninę punkciją. Krūtinės ląstos rentgenogramą kartoti tarp 4–6-os gyvenimo savaitės.
    - *Mantoux* reakcija naujagimiams ir kūdikiams iki 1–2 mėnesių amžiaus dažniausiai būna neigiama, todėl atlikti tuberkulino mėginius tuo metu netikslinga. Tuberkulino mėginius siūloma atlikti 3–6-ą gyvenimo mėnesį.
    - Išaiškinus įgimtą TB, naujagimis turi būti gydomas pagal standartinę pirmą gydymo kategoriją.
    - Motina nuo naujagimio atskiriama tik tuomet, jeigu jai pačiai reikalingas stacionarinis gydymas, ji serga vaistams atsparia TB arba nėra garantijos, kad motina tinkamai vartoja vaistus ir prižiūri naujagimį.
- Taktika, jei iš motinos anamnezės žinoma aktyvi plaučių TB daugiau nei prieš 2 mėnesius iki gimdymo; prieš pat gimdymą, skrepliuose TM (–), RAB (–), po gimdymo gera klinkinė ir radiologinė dinamika:
    - atskirti motinos nuo vaiko nereikia;
    - gydyti motiną;
    - žindyti kūdikį įprastu būdu;
    - prevencinio gydymo naujagimiui neskirti; skiepyti naujagimį BCG vakcina.
- Taktika, jei aktyvi plaučių TB išaiškinta mamai daugiau nei prieš 2 mėnesius iki gimdymo, prieš pat gimdymą skrepliuose TM (+):
    - gydyti motiną;
    - naujagimį atskirti tuomet, jei motinai reikalingas stacionarinis gydymas arba nėra garantijos, kad motina tinkamai vartoja vaistus ir prižiūri naujagimį;
    - žindyti kūdikį prisidengiant nosį ir burną respiratoriumi;
    - naujagimis turi būti aktyviai stebimas dėl TB simptomų (žr. „Įgimta TB“);
    - jei nėra įgimtos TB požymių, pradėti gydymą izoniazidu 10 mg/kg ir tęsti 3 mėnesius;
    - po 3 mėnesių gydymo kurso atlikti tuberkulino mėginį bei apžvalginę krūtinės ląstos rentgenogramą ir neradus pokyčių skiepyti BCG vakcina, jei mamai nerandama TM;
    - esant ar įtariant H atsparią TB, geriau naujagimį stebėti, o jeigu jam įtariama TB, gydyti pagal schemą, kol paaiškės motinos TM jautrumas vaistams;
    - papildomai tuberkulino mėginius bei apžvalgines krūtinės ląstos rentgenogramas didelės rizikos naujagimiams rekomenduojama atlikti tarp 4–6-os gyvenimo savaitės bei 3 mėnesių amžiuje;
    - jei MR didesnė nei 5 mm, aktyviai ieškoma lokalios TB požymių, o jų radus TB gydoma pagal schemą;
    - jei MR nustatoma didesnė nei 5 mm, tačiau ligos požymių nėra, pratęsti gydymą iki 6 mėnesių gydymo kurso;
    - kiekvienu atveju būtina individuali taktika.
- Taktika, jei aktyvi plaučių TB išaiškinta mamai mažiau nei prieš 2 mėnesius iki gimdymo, nepriklausomai nuo TM radimo skrepliuose:
    - elgtis taip pat kaip ir esant aktyviai plaučių TB TM (+), patvirtintai daugiau nei prieš du mėnesius iki gimdymo. Įvertinti namiškių sveikatos būklę.
- Taktika, jei akyvi plaučių TB mamai išaiškinta tuoj po gimdymo (iki 2 mėnesių):
    - elgtis panašiai kaip dviem paskutiniais atvejais. BCG vakcinaciją (jei

neatlikta) atidėti po gydymo izoniazidu;
    - jei mama iki gimdymo gavo specifinį gydymą bent 2–3 savaites, rizika užsikrėsti naujagimiui minimali. Pavojingiausia, kai mamai nustatoma TB netrukus iki gimdymo ar tuoj po jo. Tokiu atveju tikslinga tirti placentą ir naujagimį dėl įgimtos TB.
- Taktika, jei akyvi plaučių TB išaiškinta mamai, praėjus 2 mėnesiams po gimdymo:
    - gydyti motiną;
    - žindyti kūdikį, pageidautina, nešiojant kaukę;
    - skirti kūdikiui izoniazidą, nepriklausomai nuo to, ar naujagimystėje jis buvo vakcinuotas BCG vakcina, ar ne. Jei nevakcinuotas, atidėti skiepą po gydymo.
- Taktika, jei atvira plaučių TB serga namiškiai:
    - įvertinti namiškių sveikatos būklę iki vaiko gimimo arba iki tol, kol naujagimis parvyks namo;
    - skiepyti naujagimį BCG vakcina;
    - gydyti sergančius šeimos narius;
    - išvengti naujagimio kontakto su sergančiais šeimos nariais, kol randamos TM;
    - jei esant atvirai TB kontaktas neišvengiamas, gydyti naujagimį izoniazidu.

16. TUBERKULIOZĖ IR ŽIV INFEKUOTI VAIKAI

- Visame pasaulyje žmonėms, infekuotiems ŽIV, tuberkuliozė išlieka viena sudėtingiausių koinfekcijų.
- Šių dviejų infekcijų tarpusavio sąveika akivaizdi: ląstelinis imunitetas yra kertinis faktorius siekiant apsisaugoti nuo TB, tačiau būtent jis yra pažeistas sergant ŽIV sukelta liga.
- Per paskutiniuosius keletą metų požiūris į ŽIV infekciją labai stipriai keitėsi, įvyko taip vadinama gydymo revoliucija, nuo šiol rekomenduojama gydyti visus ŽIV infekuotus asmenis, nepriklausomai nuo jų amžiaus, imuninės būklės ar ŽIV RNR kopijų skaičiaus. Padidėjęs ARV gydymo prieinamumas stipriai sumažino tuberkuliozės atvejų skaičių visame pasaulyje, tačiau net ir pradėjus ŽIV infekcijos gydymą, žmogaus imuninė sistema ne visiškai atsistato, ir tuberkuliozės atvejų skaičius ŽIV infekuotų asmenų populiacijoje išlieka didesnis, lyginant jį su ŽIV neinfekuotais asmenimis. Skaičiuojama, kad tuberkuliozė iki šiol nusineša ketvirtadalį visų ŽIV infekuotų žmonių gyvybių.
- Sergamumas tuberkulioze ŽIV infekuotų vaikų populiacijoje labai skiriasi lyginant įvairius pasaulio regionus, didžiausias – besivystančiose šalyse. Duomenų apie TB paplitimą ir vaikų ŽIV infekciją ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse nėra daug. Skaičiuojama, kad JK apie 3 proc. visų ŽIV infekuotų vaikų yra paveikti TB, pusei jų TB infekcija aptikta jau diagnozavus ŽIV.
- Visi asmenys, užsikrėtę ŽIV, turi būti tiriami dėl galimos TB, o visi sergantieji TB, turi būti konsultuojami ir tiriami dėl ŽIV infekcijos. Lietuvoje tokias patikras numato Lietuvos Respublikos SAM įsakymai Nr. V-374 ir Nr. V-384 (žiūr. skyrių „Literatūra“).
- Visi vaikai, kuriems diagnozuota ŽIV infekcija yra tiriami dėl galimos TB atliekant krūtinės ląstos rentgenogramą, tuberkulino mėginį ar gama interferono tyrimą. Vėliau tyrimai kartojami kasmet, ar esant klinikinių indikacijų.
- Tuberkuliozės diagnostika ŽIV infekuotam vaikui dažnai sukelia daugybę iššūkių, nes gali pasitaikyti ir kitos, su ŽIV susijusios ligos, pvz. limfoidinis intersticinis pneumonitas, *Pneumocystis jirovecii* pneumonija ir kt. todėl itin svarbu įvertinti

visus iki šiol aprašytus anamnezės, klinikinius bei laboratorinius radinius.

- Klinikinių TB simptomų pasireiškimas priklauso nuo paciento imunosupresijos, taip pat nuo užsikrėtimo TM laiko. Pavyzdžiui, jei ŽIV infekuoto paciento imuninės sistemos būklė pakankamai gera ir jei TB pasireiškė seniai infekuotam asmeniui, tikėtina, kad liga manifestuos tipiškais plaučių TB požymiais. Tačiau, jei tai bus pirminė TB infekcija arba liga reaktyvuosis pacientui, kurio imuninė sistema nepilnavertė, dažniau rasime diseminuotą, ekstrapulmoninę TB.
- ŽIV infekuotam pacientui MR laikoma teigiama, jeigu ji yra lygi 5 mm ir daugiau. Slenkstinis 10 mm MR dydis, nurodantis esant TB infekciją, galėtų būti tik tuomet, jei pacientas yra vakcinuotas BCG vakcina arba jei jo kraujyje CD_4 lastelių skaičius yra didesnis nei 500/µl.
- Visiems ŽIV infekuotiems vaikams, kuriems nustatyta latentinė TB infekcija, turi būti skiriamas specifinis gydymas izoniazidu 6-9 mėnesius. Profilaktinis gydymas skiriamas ir tiems, kuriems yra žinomas kontaktas su atvira plaučių TB sergančiais asmenimis.
- Dėl ARV ir TB vaistų tarpusavio sąveikos nerekomenduojama latentinės TB infekcijos gydyti vaistų kombinacija su rifampicinu.
- Jei ŽIV užsikrėtusiam asmeniui diagnozuojama tuberkuliozė, ji turi būti pradėta gydyti nedelsiant, o ART pradedama vėliau, atsižvelgiant į imuninės sistemos būklę: vaikams, turintiems sunkų ar vidutinį ŽIV sąlygotą imunodeficitą, ART turi būti pradėta per 2–8 savaites, turintiems lengvą ŽIV sąlygotą imunodeficitą – per 8–12 savaičių nuo tuberkuliozės gydymo pradžios. Vaikų imunodeficito kriterijai pateikti 14 lentelėje.
- Pavėlinti ART rekomeduojama tam, kad būtų sumažintas vienu metu skiriamų vaistų kiekis, galimas pašalinis vaistų poveikis, tarpusavio sąveika bei tikimybė išsivystyti uždegiminiam imuniteto atsikūrimo sindromui IRIS (angl. *Immune reconstitution inflammatory syndrome)*.
- ŽIV infekuotų vaikų, kuriems diagnozuota tuberkuliozė, gydymas reglamentuojamas Lietuvos Respublikos SAM įsakymu Nr. V-384.
- Tuberkulioze sergantiems vaikams, kurie gydomi vaistų nuo tuberkuliozės deriniu su rifampicinu, rekomenduojami kitokie ART vaistų deriniai, nei vaikams, kurie negydomi rifampicinu. Gydymo schemos pateikiamos minėtame SAM įsakyme.
- Dėl itin reikšmingos ARV ir TB vaistų sąveikos būtinas vaistų toksinio poveikio bei ŽIV RNR kiekio kraujyje monitoravimas,
- Gydant ŽIV užkrėstus vaikus dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos ar sergančius tuberkulioze turi būti bendradarbiaujama tarp vaikų infekcinių ligų gydytojų ir vaikų pulmonologų.
- BCG vakcinacija ŽIV infekuotiems vaikams kontraindikuotina.
- Jei naujagimį pagimdė motina, infekuota ŽIV, skiepijimą BCG vakcina būtina atidėti tol, kol nėra aišku, ar kūdikis neužsikrėtė ŽIV. Jei kūdikiui įgimta ŽIV infekcija paneigiama, rekomenduojama paskiepyti BCG vakcina. Prieš tai būtina atlikti tuberkulino mėginį. Skiepyti galima jei mėginys neigiamas.

14 lentelė. Lengvo, vidutinio ir sunkaus imunodeficito kriterijai vaikams

Su ŽIV susijęs imunodeficitas	Amžius					
	<1 m.		1-5 m.		6–17 m.	
	ląst./mm^3	CD4 %	ląst./mm^3	CD4 %	ląst./mm^3	CD4 %
Lengvas	≥1500	≥34 %	≥1000	≥30 %	≥500	≥26 %
Vidutinis	750-1499	26-33 %	500-999	22-29 %	200-499	14-25%
Sunkus	<750	<26 %	<500	<22 %	<200	<14 %

17. SPECIFINĖ TUBERKULIOZĖS PROFILAKTIKA BCG VAKCINA

17.1. BCG vakcinacija: nauda, indikacijos ir kontraindikacijos

- 1921 m. Prancūzijoje Albert Calmette ir Cille Guérin sukūrė vakciną nuo TB. Skiepijimui naudojamos gyvos susilpnintos, nevirulentiškos, imuninę atmintį sukuriančios *M. bovinus* bakterijos, pavadintos autorių vardu – *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). Tai seniausia ir pasaulyje labiausiai paplitusi vakcina. Kol kas nėra šios vakcinos alternatyvų, tačiau šiuo metu vyksta daug antros–trečios fazės klinikinių tyrimų su naujomis vakcinomis nuo TB.
- Vakcina skirta tuberkuliozės profilaktikai, tačiau pilnaverčio imuniteto neužtikrina ir neapsaugo nuo užsikrėtimo TM ar ligos vystymosi. Įrodyta, kad BCG vakcinacija 80 proc. atvejų apsaugo vaikus, ypač mažus, nuo sunkių, hematogeniniu būdu plintančių TB formų (meningito, miliarinės TB) bei iki 50 proc. sumažina kitų TB formų riziką.
- Nežinoma, kiek ilgai tęsiasi imuninė apsauga po BCG skiepo. Daugelio tyrimų duomenimis imuniteto trukmė yra 10–15 metų. Nėra pankamai moksinių duomenų, kurie pagrįstų pakartotinės vakcinacijos naudą, todėl revakcinacija nerekomenduojama.
- Šiuo metu yra daugiau nei 14 BCG vakcinos štamų, naudojamų skirtingose pasaulio šalyse. Dažniausi štamai yra braziliškas (Moreau/Rio de Janeiro), daniškas (Copenhagen – 1331), japoniškas (Tokyo – 172-1), rusiškas (Moscow – 368) ir bulgariškas (Sofia – SL222). BCG štamai tarpusavyje skiriasi genetiškai, biochemiškai, esamų gyvų bakterijų skaičiumi, taip pat imunogeniškumu bei povakcininių komplikacijų rizika.
- BCG vakcinacijos efektyvumą lemia dozėje esąs gyvybingų mikroorganizmų skaičius, vakcinacijos metodas, epidemiologinė situacija, individualios organizmo savybės ir aplinkos netuberkuliozinių atipinių mikobakterijų gausa.
- Visuotinė BCG naujagimių arba kūdikių vakcinacija rekomenduojama didelio TB sergamumo šalyse, o kitur skiepijami tik rizikos grupių vaikai bei suaugusieji.
- Pagal Lietuvoje galiojantį skiepijimų kalendorių, patvirtintą SAM ministro įsakymu Nr. V-646, BCG vakcina skiepijami visi naujagimiai gimdymo namuose, dažniausiai 2–3 gyvenimo parą, bet ne anksčiau kaip 12 valandų po gimimo. Dr. E.Sučilienė savo 2010 m. apgintoje medicinos mokslų daktaro disertacijoje įrodė,

kad mažos TB rizikos grupės šeimų vaikai BCG vakcina Lietuvoje galėtų būti skiepyjami sulaukę 3 mėn., užtikrinant geresnį povakcininį imunitetą ir mažesnę vakcinos nepageidaujamo poveikio riziką.

- Absoliučios kontraindikacijos BCG vakcinacijai yra vaiko įgimtos ar įgytos imunodeficito būklės (ŽIV ir kt.), gydymas imunosupresantais, sepsinė būklė. BCG vakcinacija atidedama, jei naujagimis karščiuoja, yra išplitęs sepsinis odos pažeidimas arba motinai yra patvirtinta aktyvi TB prieš pat gimdymą ar tuoj po jo (žiūr. skyrių „Tuberkuliozė ir motinystė“), naujagimis gimęs labai mažo svorio ir neišnešiotas.
- BCG vakcinaciją galima atlikti kartu su kita vakcina, tačiau jei tai nebuvo padaryta, rekomenduojamas bent keturių savaičių laiko tarpas tarp bet kurios gyvos vakcinos ir BCG. Dėl galimo limfadenito rizikos nerekomenduojama atlikti skiepijimo bet kuria kita vakcina į tą patį žastą, kur buvo skiepyta BCG vakcina, mažiausiai tris mėnesius.
- Nepaskiepijus BCG vakcina naujagimio, rekomenduojama skiepyti iki 2 metų amžiaus. Jei kūdikis vyresnis nei 2 mėn., prieš vakcinaciją jam atlikti MM, kad būtų įsitikinta, jog vaikas nėra užsikrėtęs TM.
- Paskiepijus BCG vakcina, specifinis imunitetas susiformuoja per 6–8 savaites. Per šį laikotarpį kūdikis neturi jokio atsparumo ligai, todėl, pakliuvęs į sergančiojo aktyvia TB aplinką, net ir paskiepytas BCG vakcina kūdikis gali susirgti sunkios formos TB. Taigi, jei šeimoje yra atvira TB sergantis žmogus, naujagimį reikia paskiepyti BCG vakcina, o ligonį gydyti ir izoliuoti bent 6 savaitėms. Jei naujagimis bendravo su TB sergančiu asmeniu ar kontaktas neišvengiamas, kad ir atlikta BCG vakcinacija, kūdikiui reikia skirti profilaktinį gydymą izoniazidu.

17.2. Normali reakcija 5 BCG skiepą ir dažniausi nepageidaujami reiškiniai

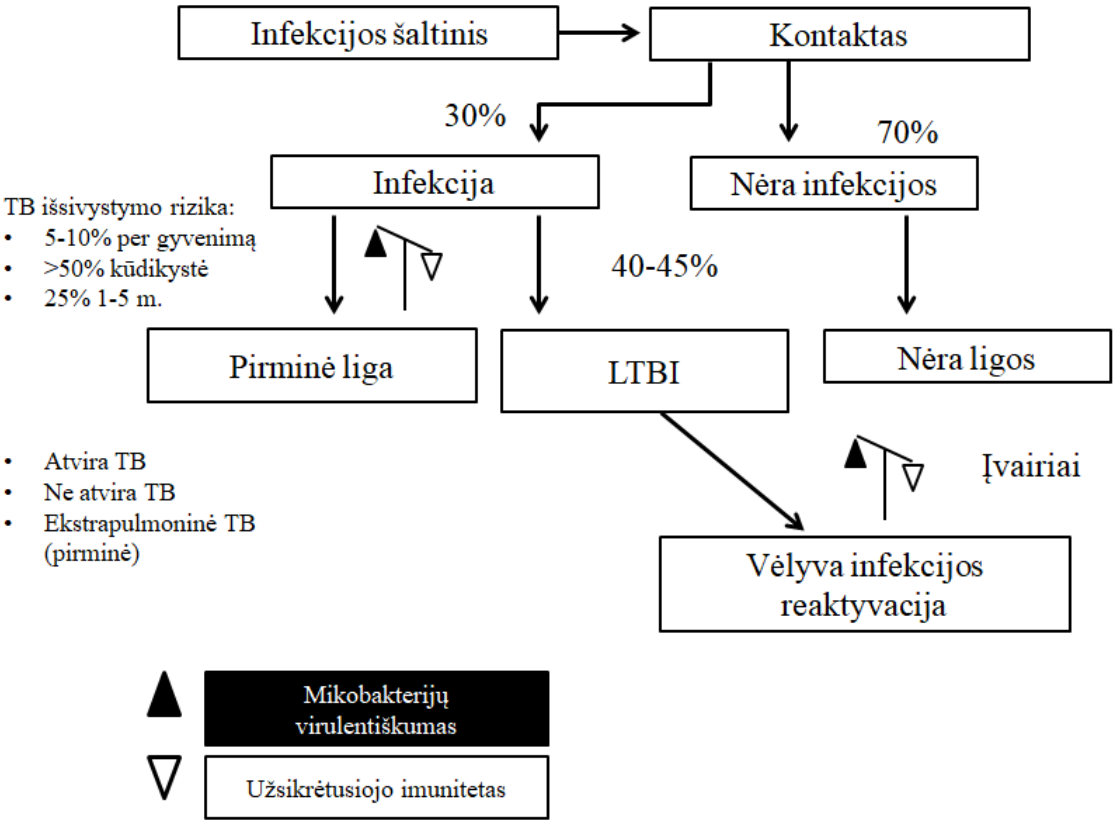
- Po BCG vakcinacijos vystosi povakcininė vietinė odos reakcija, todėl reikėtų stebėti, kaip ji vystosi, ir atmesti galimas nepageidaujamas reakcijas.
- Apie išryškėjusias BCG komplikacijas pranešama Nacionalinio visuomenės sveikatos centro prie Sveikatos apsaugos ministerijos teritoriniam padaliniui, užpildant Nepageidaujamų reakcijų į skiepus tyrimo protokolą, bei Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai, pateikiant Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (ĮNR) formą.
- Vienerių metų amžiaus vaikui reikėtų įvertinti BCG randelio dydį ir užfiksuoti medicininėje dokumentacijoje.
- Normali povakcininė reakcija:
  - Paraudimas, infiltratas, kuris gali supūliuoti, pradeda ryškėti ne anksčiau kaip praėjus 2 savaitėms po skiepo, dažniausiai po 3–4 savaičių.
  - Infiltratas skiepo vietoje ne didesnis negu 10 mm.
  - Randelis susiformuoja ne vėliau kaip per 4 mėnesius po vakcinacijos.
  - Tinkamai paskiepijus, 95 proc. atvejų susiformuoja apie 5 mm povakcininis randelis, rečiau – mažesnis ar didesnis, priklausomai nuo individualaus reaktyvumo.
- BCG randelio susidarymas ir imunitetas:
  - Tie vaikai, kuriems BCG randelis nesusidarė, priskirtini rizikos grupei, todėl juos rekomenduojama kasmet tikrinti tuberkulinu.
- Dažniausiai pasitaikančios komplikacijos po BCG vakcinacijos:
  - Paviršinė opa gali atsiverti, praėjus 3–4 savaitėms po BCG skiepo.
  - Šaltasis abscesas gali susidaryti, praėjus 3–4 savaitėms po BCG skiepo.
  - Limfadenitas – dažniausia komplikacija ir nustatoma tada, kai padidėjusio limfmazgio skersmuo yra 15 mm ir daugiau ar kelių limfmazgių – 10 mm ir

daugiau. Dažnai limfmazgiai padidėja kairėje pažastyje, retai – virš raktikaulio ar po juo bei kakle.
  - Osteomielitas – reta komplikacija, dažnesnė nusilpusio imuniteto asmenims.
  - Keloidiniai randai – reta komplikacija, dažniau susiformuoja dėl makroorganizmo ypatumų.
  - Generalizuota liga – labai reta komplikacija, paprasta pasitaiko tik nusilpusio imuniteto asmenims.
- Povakcininių komplikacijų dažniausios priežastys:
  - biologinės vakcinos savybės;
  - per didelė suleista vakcinos dozė;
  - netiksli vakcinacijos technika;
  - individualios organizmo savybės.

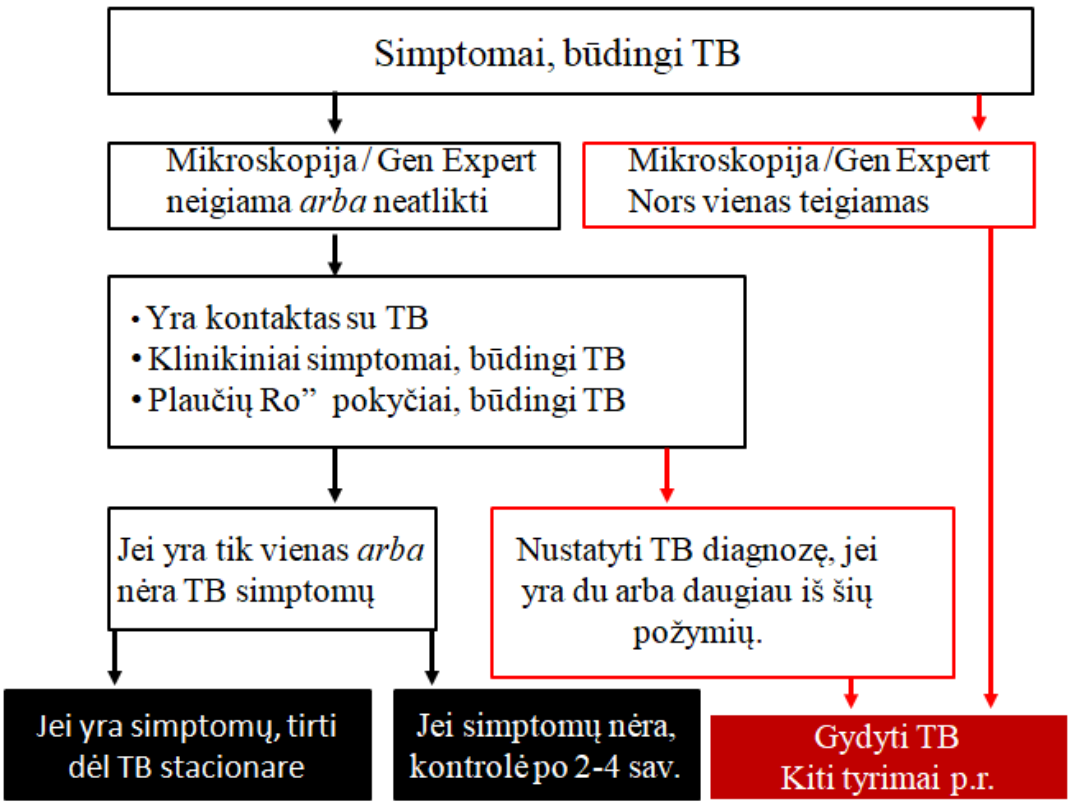
17.3. BCG skiepo sukeltų nepageidaujamų reiškinių gydymo gairės

- Dažniausia komplikacija yra BCG limfadenitas. Jei nėra supūliavimo, jokio gydymo nereikia, rekomenduojama stebėjimo taktika. Jei limfmazgiai dideli, yra susidaręs abscesas, rekomenduojama tik pūlių aspiracija adata, neskiriant papildomo gydymo ir neatliekant kitų chirurginių procedūrų. Kitais atvejais sprendžiama individualiai (5 pav.).
- Keloidinių randų gydyti nereikia.
- Sisteminės komplikacijos gydomos specifiniais vaistais, ligonis tiriamas dėl imunosupresijos ir kitų galimų gretutinių patologijų.

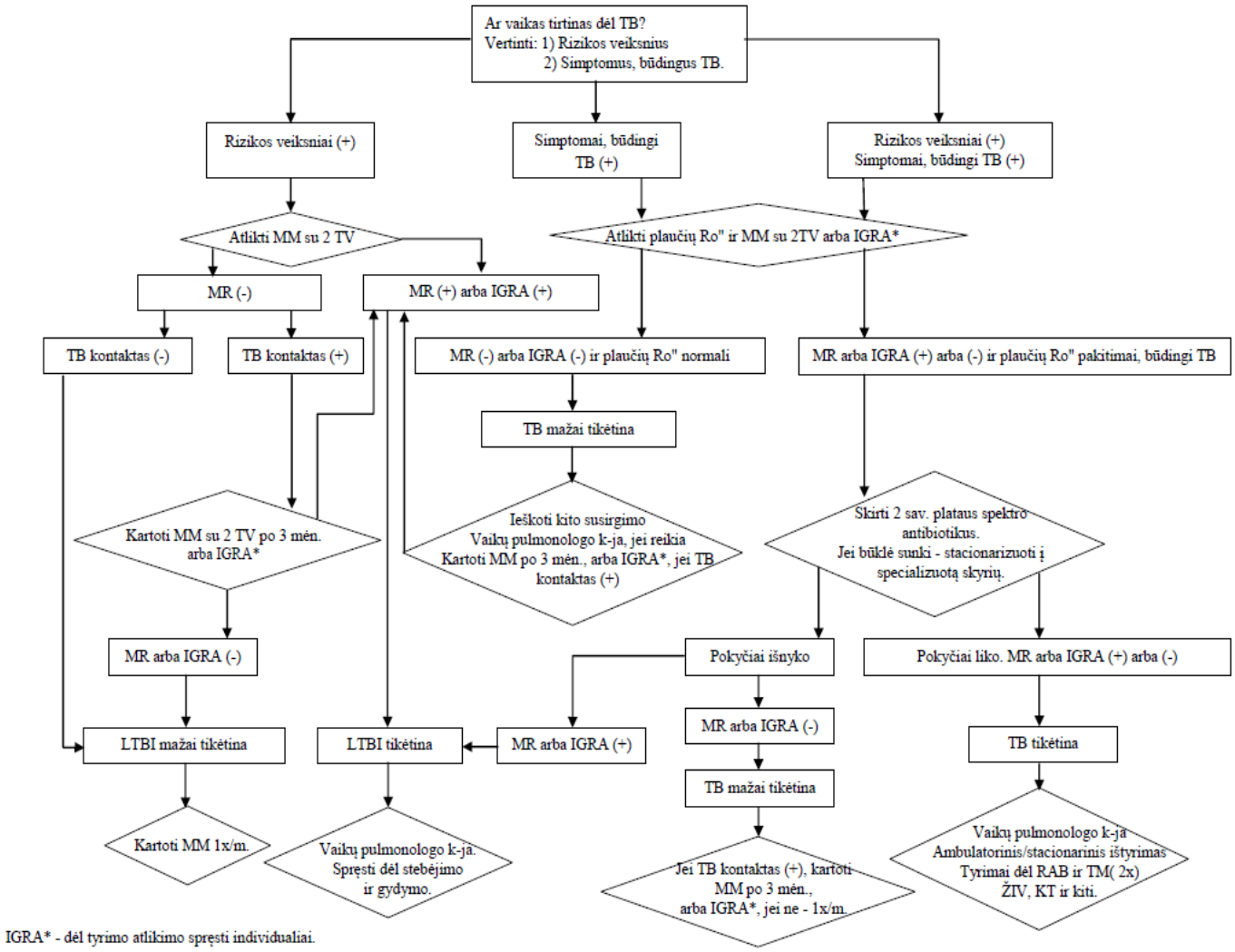
18. PRIEDAI



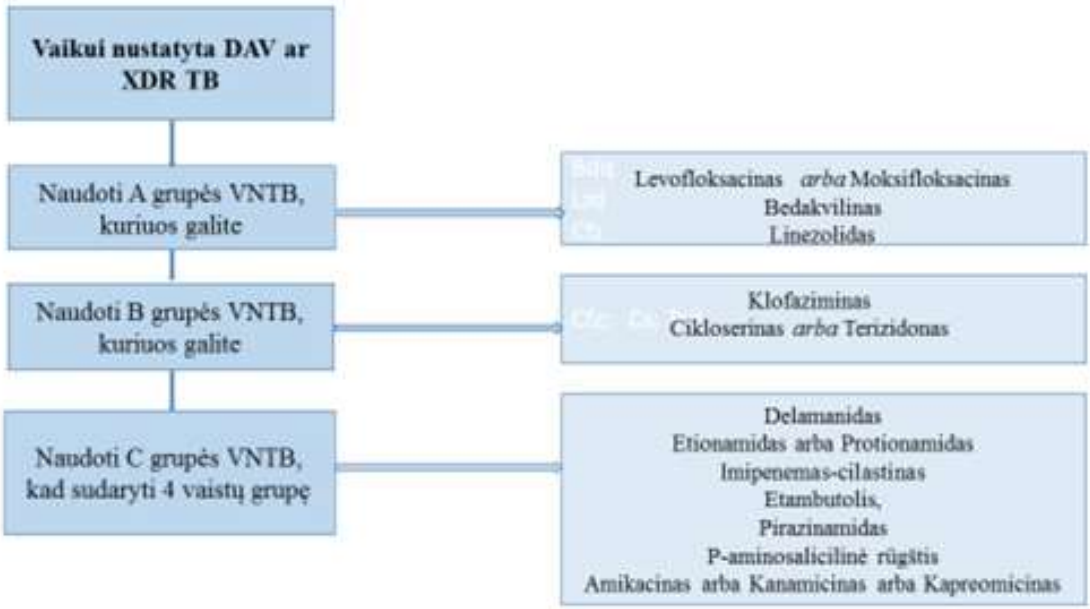
1 pav. Tuberkuliozės plitimas organizme



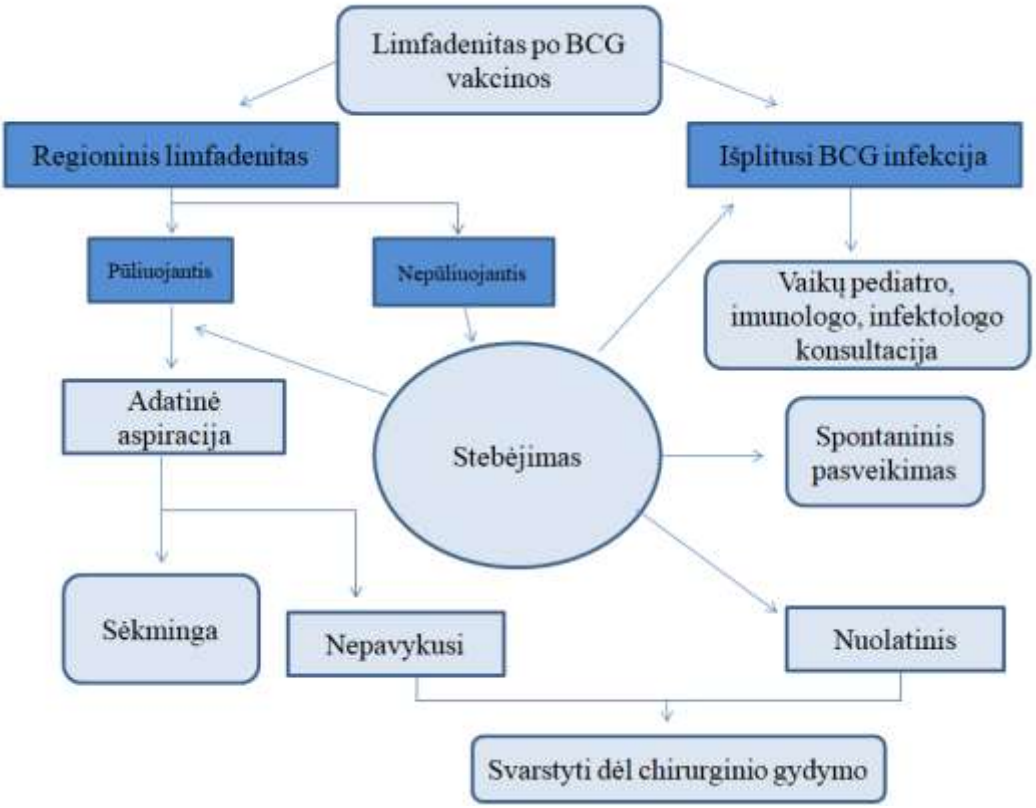
2 pav. Svarbiausių pirminių veiksmų planas, įtariant plaučių TB vaikams, ŽIV (–)



3 pav. Vaikų TB diagnostikos algoritmas



4 pav. Vaikų DAV ar XDR TB gydymo schemos sudarymo principas



5 pav. Taktika esant BCG limfadenitui

Tuberkuliozės atvejo registravimas

1. „Tuberkuliozės registravimo kortelė Nr. 1“ forma Nr. 081-1-1/a, pildo gydytojai, turintys specializuotos praktikos licenciją verstis gydytojo vaikų pulmonologo praktika, ne vėliau kaip per 10 dienų nuo diagnozės patikslinimo ir pateikia Tuberkuliozės registrui (Vilnius, Antakalnio g. 77). Pakartotinai, patikslinant informaciją, kortelė pildoma baigus gydymo kursą, bet ne vėliau kaip po metų. Patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. lapkričio 9 d. įsakymu Nr. 638, papildyta 2008 m. liepos 28 d. įsakymu Nr. V-693.
2. „Tuberkuliozės registravimo kortelė Nr. 2“ forma Nr. 081-1-2/a, pildo gydytojai, turintys specializuotos praktikos licenciją verstis gydytojo vaikų pulmonologo praktika, ligoniams, kuriems diagnozuota atspari TB arba gydymo metu TM įgijo atsparumą, ir pateikia per 3 mėn. Tuberkuliozės registrui (Vilnius, Antakalnio g. 77) Pakartotinai, patikslinant informaciją, kortelė pildoma baigus gydymo kursą, bet ne vėliau kaip po vienerių metų. Patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. lapkričio 9 d. įsakymu Nr. 638, papildyta 2008 m. liepos 28 d. įsakymu Nr. V-693.
3. „Ketvirčio ataskaita apie sergančius tuberkulioze ligonius“ forma Nr. 23-2, pildo gydytojai, turintys specializuotos praktikos licenciją verstis gydytojo vaikų pulmonologo praktika, ir pateikia Tuberkuliozės registrui (Vilnius, Antakalnio g. 77). Patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. lapkričio 9 d. įsakymu Nr. 638.
4. „Tuberkuliozės diagnostikos, gydymo ir priežiūros ataskaita“ forma Nr. 23-1, pildo gydytojai, turintys specializuotos praktikos licenciją verstis gydytojo vaikų pulmonologo praktika, atsakingi už TB statistinius duomenis (nurodyta pačioje ataskaitos formoje), ir pateikia Tuberkuliozės registrui (Vilnius, Antakalnio g. 77). Patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. vasario 10 d. įsakymu Nr. V-109, papildyta 2008 liepos 28 d. įsakymu Nr. V-697.
5. „Tuberkulioze sergančių asmenų registravimo žurnalas“ forma Nr. 060-1/a, pildo kiekvienas ambulatorines paslaugas teikiantis gydytojas, turintis specializuotos praktikos licenciją verstis gydytojo vaikų pulmonologo praktika. Patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. lapkričio 9 d. įsakymu Nr. 638.
6. „Pranešimas apie nustatytą (įtariamą) susirgimą“ forma Nr. 058-089-151/a, pildo aktyvią TB diagnozavęs gydytojas ir siunčia Tuberkuliozės registrui.
7. „Ligonio, sergančio tuberkulioze, gydymo kortelė“ forma Nr. 081-9/a, pildo gydytojai, turintys specializuotos praktikos licenciją verstis gydytojo vaikų pulmonologo praktika visiems ligoniams, kurių ambulatorinis arba stacionarinis TB gydymas kontroliuojamas medicinos personalo. Patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gegužės 23 d. įsakymu Nr. 298.
8. „Skreplių siuntimas tuberkuliozei mikroskopijos būdu nustatyti“ forma Nr. 200-1/a, pildo visi gydytojai arba gydytojo pavedimu medicinos slaugytojos, kurie siunčia skreplius ar kitą biologinę medžiagą TB mikroskopijos būdu nustatyti. Patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gegužės 23 d. įsakymu Nr. 298.
9. „Tuberkuliozės mikobakterijų dauginio atsparumo vaistams nuo tuberkuliozės registravimo kortelė (ligoniams, kuriems pirmą kartą arba pakartotinai diagnozuojama daugiškai atspari tuberkuliozė)“ forma Nr. 081-1-3/a, pildo gydytojai, turintys specializuotos praktikos licenciją verstis gydytojo vaikų pulmonologo praktika, ir pateikia Tuberkuliozės registrui. Patvirtinta Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2005 m. birželio 10 d. įsakymu Nr. V-483.

10. „Tuberkuliozės mikobakterijų dauginio atsparumo vaistams nuo tuberkuliozės gydymo rezultatų registravimo kortelė“ forma Nr. 081-1-4/a, pildoma visais atvejais, nustačius ligoniui DAV TB ir pradėjus gydymą Lietuvos sveikatos priežiūros įstaigoje. Patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. birželio 10 d. Įsakymu Nr. V-483.
11. „Ligonio, sergančio dauginio atsparumo vaistams tuberkulioze, bakteriologinio ištyrimo ir gydymo kortelė“ forma Nr. 081-5/a, pildo DAV TB ligonį gydantis gydytojas ir siunčia kartu su ligos istorijos išrašu. Forma saugoma sergančio TB asmens ambulatorinėje kortelėje. Patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. birželio 10 d. įsakymu Nr. V-483.

19. LITERATŪRA

1. Misevičienė V, Steponavičienė D, Valiulis A (red.). Vaikų tuberkuliozės diagnostika ir gydymas. LR SAM diagnostikos ir gydymo protokolai pagal Nr. VP1-4.3-VRM-02-V-05-015, Vilnius, 2014. Prieiga per internetą: *https://sam.lrv.lt/diagnostikos-gydymo-metodikos-ir-rekomendacijos/diagnostikos-ir-gydymo-protokolai*
2. Valiulis A (red.), Misevičienė V, Sučilienė E, Bojarskas J, Steponavičienė D, Šlapkauskaitė D. Lietuvos vaikų tuberkuliozės diagnostikos, gydymo ir kontrolės sutarimas: įrodymais grįstos metodinės rekomendacijos gydytojams. Vaikų pulmonologija ir alergologija 2006; 9 (2): 3342-82.
3. Zablockis R, Danila E, Miliauskas S, Malakauskas K, Davidavičienė E ir kt. Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Vilnius: Eventas, 2018. 58 p.
4. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO/CDS/TB/2018.4.
5. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 2014.
6. Global Tuberculosis Control: WHO Report, 2017.
7. Piubello A, Aït-Khaled N, Caminero JA, et al. Field guide for the management of drug-resistant tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2018.
8. Raferty A, Tudor C, True L, Navarro C. Nursing quide for managing side effect to drug-resistant TB treament. Geneva, 2018. 46 p. Prieiga per internetą: *www.icn.ch/what-we-do/projects/tbmdr-tb-project*
9. Prieiga per internetą: *https://www.who.int/tb/publications/Delamanid_interim_policy/en/*
10. Prieiga per internetą: *https://www.who.int/tb/publications/ChildTbStatementFDCs/en/*
11. Prieiga per internetą: *https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-disease-in-children*
12. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. Nat Inst Health Clinical Excellence, 2016. Prieiga per internetą: *www.nice.org.uk/guidance/ng33*
13. Systematic screening for active tuberculosis: main principles and recommendations. Printed by the WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland. WHO/HTM/TB/2013.04
14. Al-Dabbagh M, Lapphra K, McGloin R, Inrig K, et al. Drug-resistant tuberculosis: pediatric guidelines. Pediatr Infect Dis J 2011; 30 (6): 501–505.
15. Venkataraman A, Yusuff M, Liebeschuetz S, Riddell A, Prendergast AJ. Management and outcome of *Bacille Calmette-Guerin* vaccine adverse reactions. Vaccine 2015; 33 (41): 5470-74.
16. World Health O. BCG vaccine: WHO position paper, 2018 February. Vaccine 2018; 36 (24): 3408-10.
17. Cuello-García CA, Pérez-Gaxiola G, Gutiérrez CJ. Treating BCG-induced disease in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013.Dėl tuberkulioze sergančių asmenų profilaktinio tyrimo dėl žmogaus imunodeficito viruso infekcijos tvarkos aprašo patvirtinimo. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2008-04-30 įsakymas Nr. V-374.

Valstybės žinios 2008, Nr. 54-2007.
18. Dėl tyrimų dėl žmogaus imunodeficito viruso infekcijos tvarkos aprašo patvirtinimo. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2010-11-16 įsakymas Nr. V-991. Valstybės žinios 2010, Nr. 138-7085.
19. Dėl žmogaus imunodeficito viruso perdavimo iš motinos vaikui profilaktikos tvarkos aprašo patvirtinimo. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2011-05-04 įsakymas Nr. V-439. Valstybės žinios 2011, Nr. 57-2723.
20. Dėl žmogaus imunodeficito viruso ligos diagnostikos ir gydymo kompensuojamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, tvarkos aprašo patvirtinimo. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2010-05-03 įsakymas Nr. V-384, nauja redakcija 2018-02-21.
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC, 2018. Prieiga per internetą: *https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/October-2018-Programmatic-management-LTBI-EU.pdf*
22. Everything NICE has said on preventing, diagnosing and managing latent and active tuberculosis in an interactive flowchart. NICE Pathway. Last updated June 2019. Prieiga per internetą *https://pathways.nice.org.uk/pathways/tuberculosis#path=view%3A/pathways/tuberculosis/tuberculosis-contact-tracing-and-testing.xml&content=view-node%3Anodes-social-contacts*
23. MacLean E, Sulis G, Denkinger CM, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of stool Xpert MTB/RIF for detection of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol. 2019; 57 (6), pii: e02057-18. doi: 10.1128/JCM.02057-18
24. Gualano G, Mencarini P, Lauria FN, Palmieri F, et al. Tuberculin skin test - outdated or still useful for latent TB infection screening? Int J Infect Dis 2019. doi: 10.1016/j.ijid.2019.01.048
25. Usemann J, Ledergerber M, Fink G, Ritz N. Cost-effectiveness of tuberculosis screening for migrant children in a low-incidence country. Int J Tuberc Lung Dis 2019; 23 (5): 579-86; doi: 10.5588/ijtld.18.0356
26. Basu Roy R, Whittaker E, Seddon JA, Kampmann B. Tuberculosis susceptibility and protection in children. Lancet Infect Dis. 2019; 19 (3): e96-e108. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30157-9
27. Seddon JA, Whittaker E, Kampmann B, Lewinsohn DA, Osman M, Hesseling AC, et al. The evolving research agenda for paediatric tuberculosis infection. Lancet Infect Dis. 2019; doi: 10.1016/S1473-3099(18)30787-4
28. Schrier L, Illy K, Valiulis A, et al. EAP viewpoint on unpublished data from paediatric clinical trials. Eur J Pediatr 2018; 177 (2): 275–77; doi:10.1007/s00431-017-3005-x