

Ведение новорожденных от матерей с туберкулезом

Nicole Salazar-Austin, MD ScM

Доцент кафедры педиатрии

Медицинская школа Джона Хопкинса

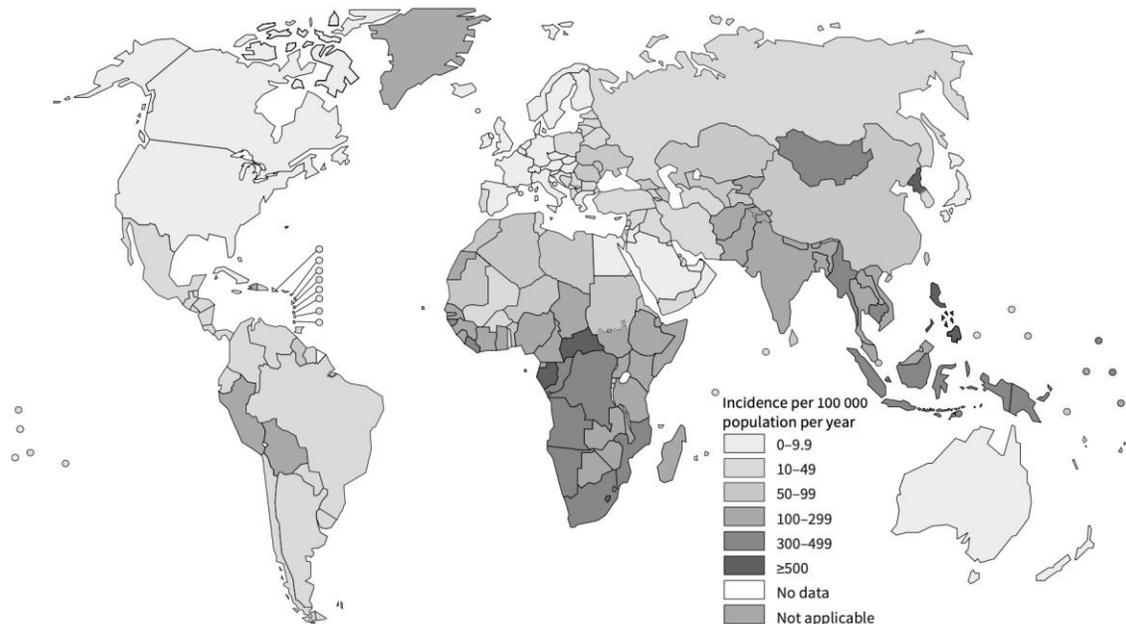
27 сентября 2024

План презентации

- 1) Бремя туберкулеза во время беременности
- 2) Последствия для младенца
- 3) Перинатальный vs врожденный туберкулез
- 4) Ведение младенцев, рожденных матерями с туберкулезом
 - Оценка
 - Лечение
 - Изоляция и кормление грудью

Бремя туберкулеза во время беременности, вероятно, высокое, но неизвестное

10,6 миллиона человек с туберкулезом в 2022 году



Мужчины >15 лет: 6 миллионов случаев



Женщины >15 лет 3,4 миллиона случаев



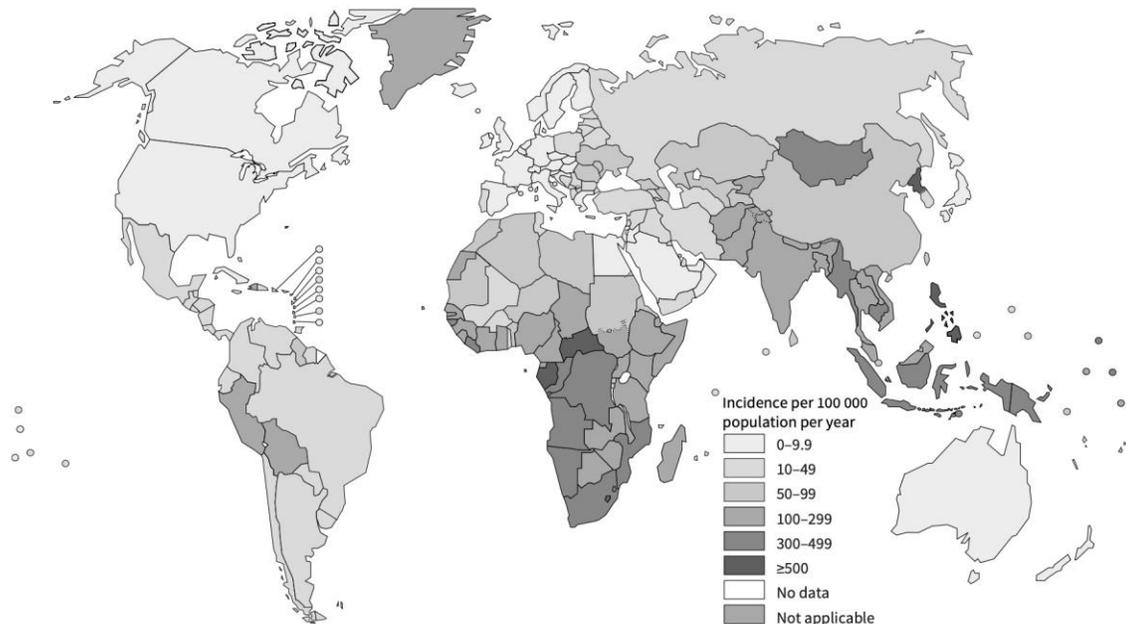
Дети < 15 лет 1,2 миллиона случаев



Беременные женщины 216 500 ???

Бремя туберкулеза во время беременности, вероятно, высокое, но неизвестное

10,6 миллиона человек с туберкулезом в 2022 году



Мужчины >15 лет: 6 миллионов случаев



Женщины >15 лет 3,4 миллиона случаев



Дети < 15 лет 1,2 миллиона случаев

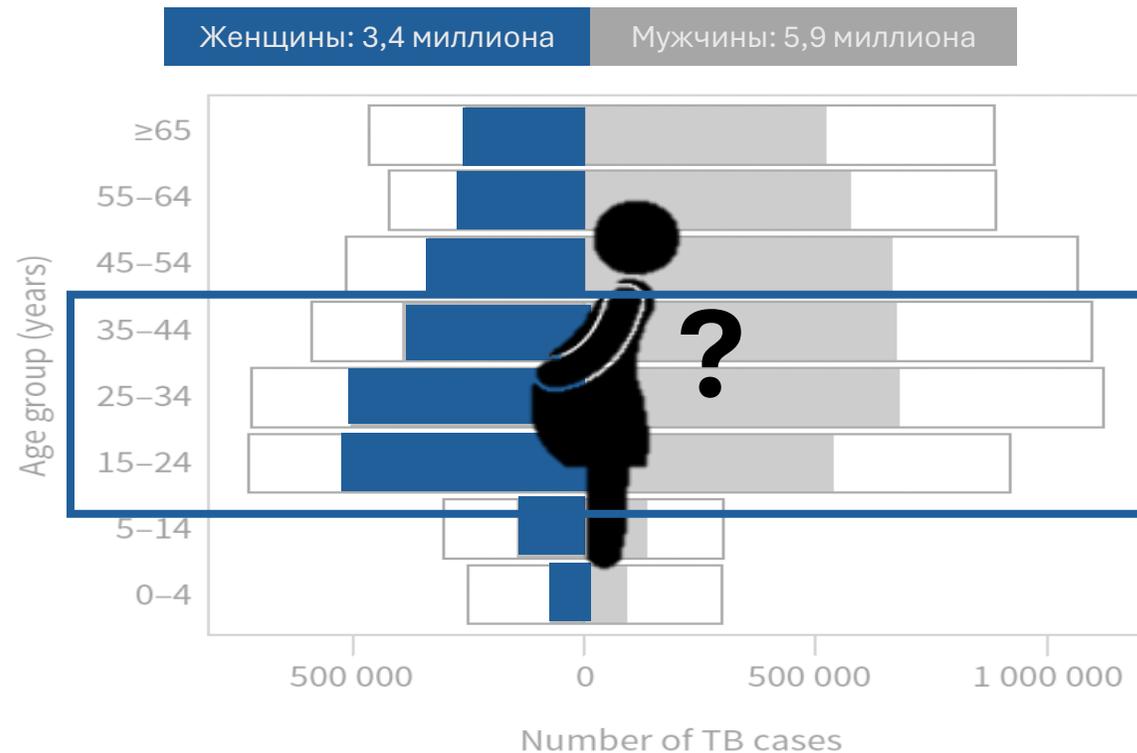
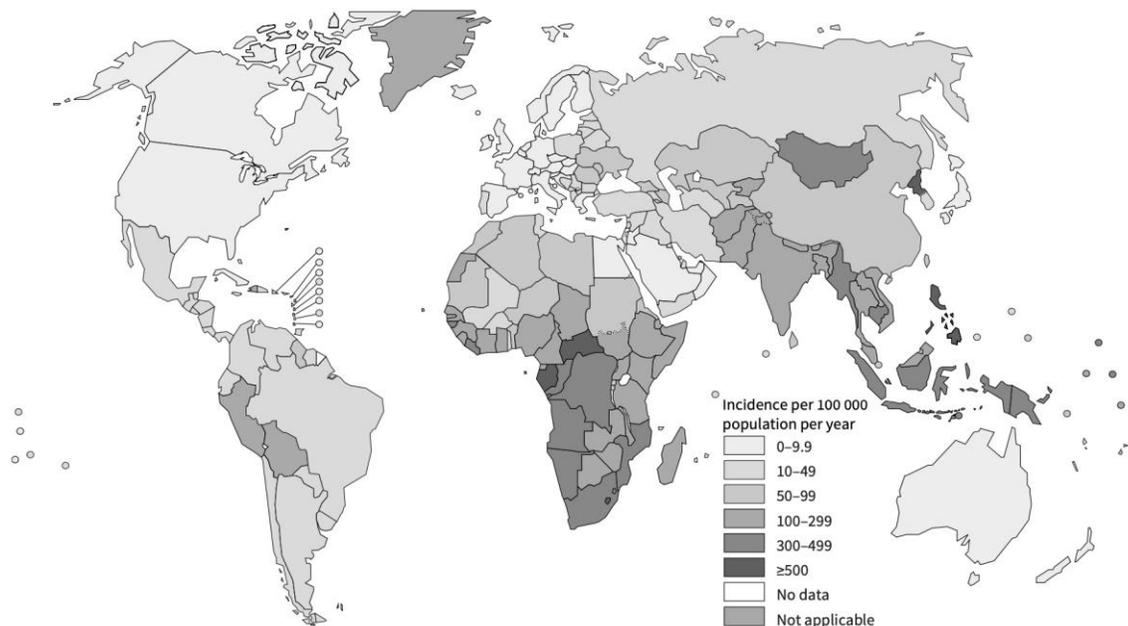


Беременные женщины 216 500 ???

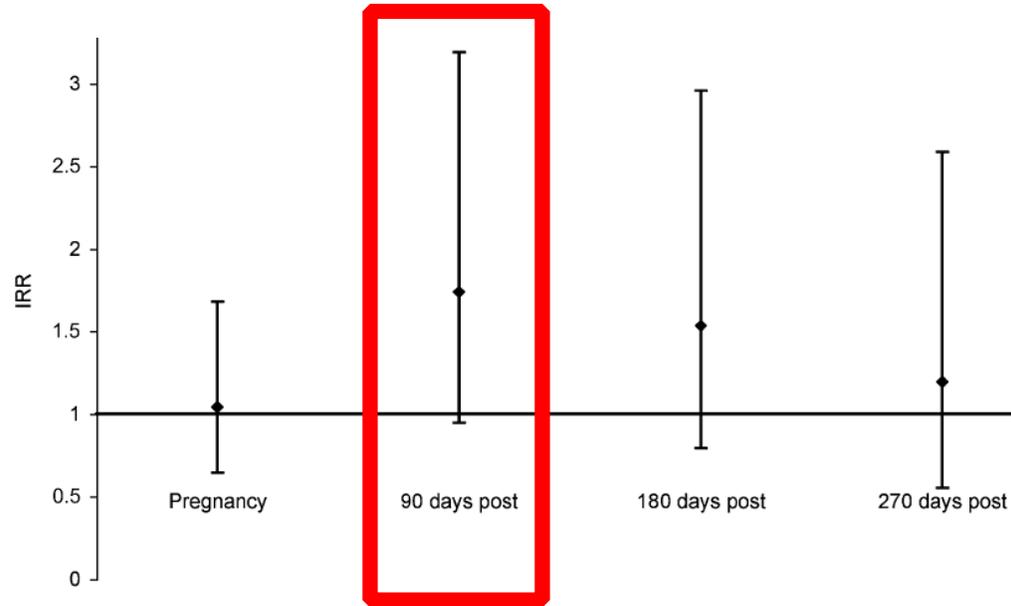
Данные о туберкулезе и беременности обычно не собираются в рамках программ по борьбе с туберкулезом

Бремя туберкулеза во время беременности, вероятно, высокое, но неизвестное

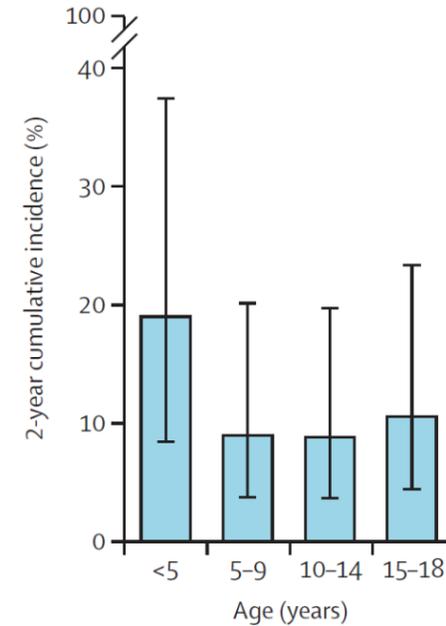
10,6 миллиона человек с туберкулезом в 2022 году



Риск развития туберкулеза у женщин и детей в перинатальном периоде



Заболеваемость туберкулезом в **2 раза выше**, чем у небеременных/не послеродовых



Остальные дети в домохозяйстве также находятся в повышенном риске заболеть туберкулезом

Четырехсимптомный скрининг ВОЗ на туберкулез имеет низкую чувствительность во время беременности



Для выявления беременных женщин с ТБ/ВИЧ могут потребоваться дополнительные методы скрининга

Более высокое выявление туберкулеза во время беременности с помощью всеобщего скрининга

Методы

- Кластерное рандомизированное исследование универсального и симптоматического тестирования у беременных ЛЖВ
- Тестирование: только Xpert → Xpert + MGIT культура

Выводы

- В 10 раз чаще выявляют ТБ при универсальном скрининге по сравнению с симптоматическим скринингом
- Xpert обнаруживает одну треть частоты ТБ по сравнению с MGIT – «низкая бактериальная нагрузка»
- Снижение вдвое младенческой и материнской смертности (статистически незначимо)

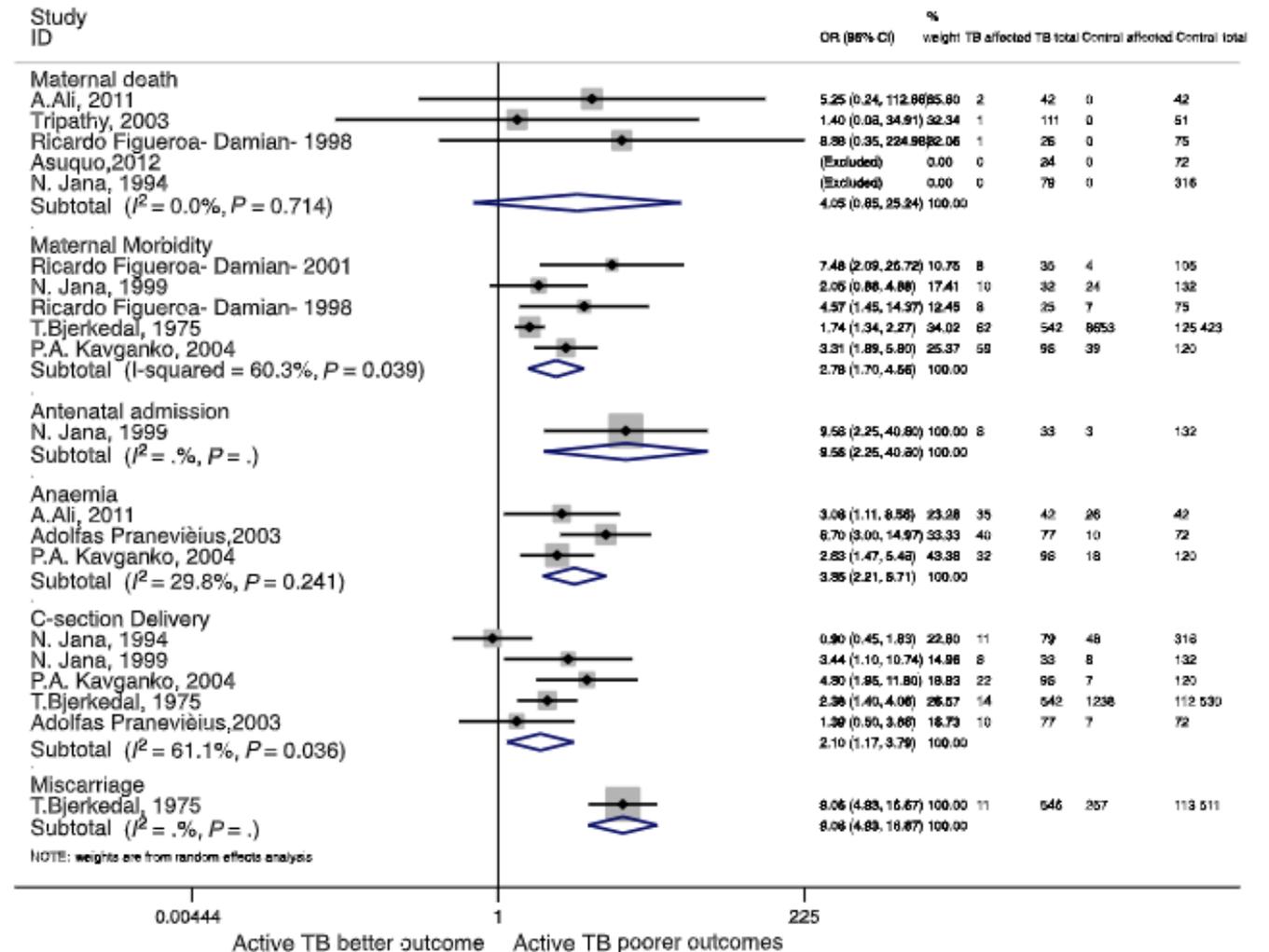
Xpert MTB/RIF v MGIT Culture: Universal				
MGIT Mycobacterial Culture				
		Positive	Negative	
Xpert Result	Pos	5 (1.0%)	2 (0.4%)	7 (1.4%)
	Neg	21 (4.1%)	479 (94.5%)	500 (98.6%)
Total		26 (5.1%)	481 (94.9%)	507

Yield of TB by Arm, by Visit and by Site

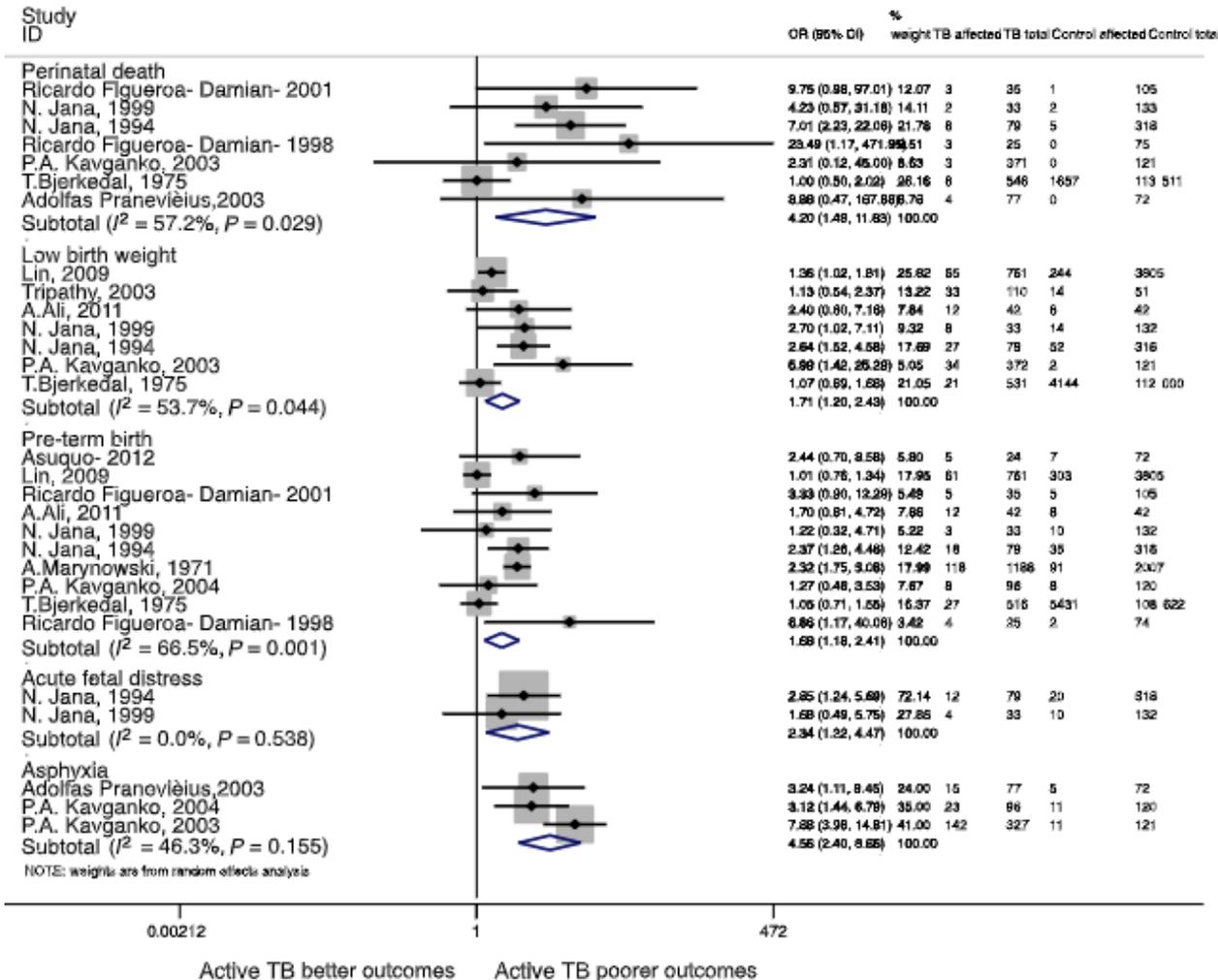
Study Arm	n/N	MTb Yield (95%CI)	Baseline	Matlosana (high burden)	Vhembe (medium burden)
Universal	34/941	3.6% (1.2-6.0)	26/34	4.5%	2.2%
Symptom	4/1100	0.36% (0.0-1.1)	4/4	0%	1.1%

Увеличение неблагоприятных исходов для матери и беременности

- В 4 раза повышен риск материнской смертности
- В 3 раза повышен риск материнской заболеваемости
- В 10 раз повышен риск госпитализации
- В 4 раза повышен риск анемии
- В 2 раза повышен риск необходимости проведения кесаревого сечения
- В 9 раз повышен риск выкидыша



Увеличение числа неблагоприятных исходов у младенцев



- В 4 раза повышен риск перинатальной смертности
- В 2 раза повышен риск низкой массы тела при рождении
- В 2 раза повышен риск преждевременных родов
- В 2 раза повышен риск острого дистресса плода
- В 5 раз повышен риск асфиксии

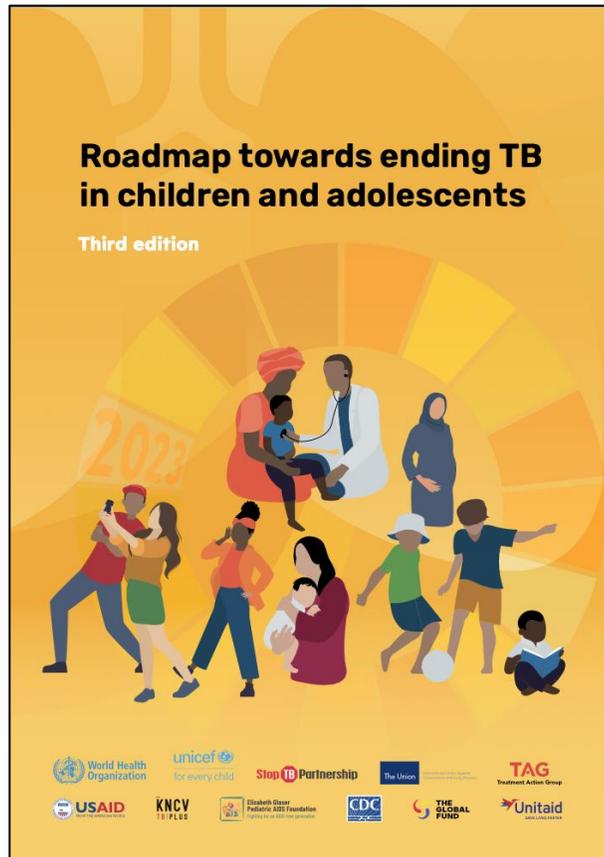
Плохие исходы у младенцев, связанные с субклиническим туберкулезом

Table 2 Obstetric and infant outcomes by TB status

	TB-negative controls (n = 151) n (%)	Unsuspected prevalent TB (n = 7) n (%)	P value (prevalent vs. controls)	TB-positive cases (n = 70) n (%)
Obstetric outcomes				
Outcome of pregnancy			1.0	
Live birth	149* (99)	7 (100)		67 (96)
Spontaneous abortion	0	0		1 (1)
Stillbirth	2 (1)	0		2 (3)
Composite maternal complications outcome [†]	53 (35)	3 (43)	1.0	31 (44)
Infant outcomes	(n = 150)*	(n = 7)		(n = 67)
HIV transmission	2 (1)	0	1.0	3 (4)
Infant TB	0	1 (14)	0.045	8 (12)
Neonatal sepsis	6 (4)	1 (14)	0.3	3 (4)
Infant hospitalization	16 (11)	3 (43)	0.039	11 (16)
Infant death	1 (1)	0	1.0	5 (7)
Composite infant complications outcome [‡]	17 (11)	3 (43)	0.045	16 (24)

Младенцы от матерей с ВИЧ и субклиническим туберкулезом имели более высокий риск неблагоприятных исходов для младенцев (ТБ и госпитализации), чем от матерей только с ВИЧ

Материнский туберкулез включен в Дорожную карту по борьбе с детским туберкулезом



Основные действия, необходимые для борьбы с материнским туберкулезом:

- 1) Лучшее понимание бремени туберкулезной болезни у беременных женщин
- 2) Беременные и послеродовые женщины и их младенцы должны быть защищены с помощью исследований, а не от них; существует острая необходимость включения беременных женщин и их младенцев в клинические испытания противотуберкулезных препаратов и вакцин
- 3) Тщательные операционные исследования и эпиднадзор позволят быстро выявлять редкие неблагоприятные исходы для матерей, беременности и родов

Перинатальный туберкулез

Врожденный туберкулез

Внутриутробное инфицирование плода *M.tb* (редко)

Материнская туберкулезная бактериемия (первичное или диссеминированное заболевание)

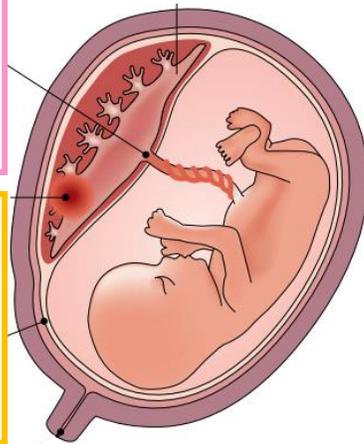
Приводит к распространению инфекции в плаценту, эндометрий или половые пути

Трансплацентарная передача

- Гематогенное распространение по материнской линии
- Первичный очаг в печени младенца (фетальное кровообращение)

Аспирация/проглатывание жидкости

- Материнский эндометрит или плацентарная инфекция
- Первичный очаг в легких или желудочно-кишечном тракте



Послеродовой туберкулез

Постнатальная инфекция младенца (часто)

Инфекционное заболевание легких у матери (нелеченые полостные заболевания и т.д.)



Воздушно-капельная передача

- Материнский инфекционный туберкулез легких
- Первичный очаг в легких

Врожденный туберкулез: критерии диагностики

Критерии Кантуэлла

Наличие у младенца подтвержденного туберкулезного заболевания по крайней мере при одном из следующих признаков:

- Поражения у новорожденного в течение первой недели жизни
- Первичный печеночный комплекс или казеозная печеночная гранулема
- Туберкулезная инфекция плаценты или половых путей матери
- Исключение возможности постнатальной передачи путем обследования контактов, в том числе персонала больницы

Критерии довольно строгие, их сложно доказать даже в условиях богатых ресурсами

Врожденный туберкулез: признаки и симптомы

Неспецифические признаки и симптомы

- **Больной новорожденный** с лихорадкой, тахипноэ, летаргией, органомегалией, легочными инфильтратами
- Среднее время до обращения: 2-3 недели (диапазон 1-112 дней)
- Объединенные данные по 75 случаям в 38 случаях/сериях:

Очень часто (>40%)	Часто (25-40%)	Нечасто (10-25%)	Редко (< 10%)
<ul style="list-style-type: none">• Респираторный дистресс (включая тахипноэ)• Гепатоспленомегалия• Лихорадка (часто невысокая)• Недоношенность/ Низкая масса тела	<ul style="list-style-type: none">• Кашель – острый или хронический• Плохое кормление• Отсутствие развития• Вздутие живота (включая асцит)	<ul style="list-style-type: none">• Раздражительность• Периферическая лимфаденопатия• Септический синдром	<ul style="list-style-type: none">• Поражения кожи• Туберкулезный менингит• Желтуха (обструктивная)• Оторрея/мастоидит• Хрипы/стридор• Апноэ/цианоз (BRUE)• Паралич лицевого нерва• Шок

Management of the infant born to a mother with tuberculosis: a systematic review and consensus practice guideline

Nadia Hasan, Clare Nourse, H Simon Schaaf, Adrie Bekker, Marian Loveday, Betina M Alcântara Gabardo, Christopher Coulter, Chishala Chabala, Sushil Kabra, Eilish Moore, Elizabeth Maleche-Obimbo, Nicole Salazar-Austin, Nicole Ritz, Jeffrey R Starke, Andrew P Steenhoff, Rina Triasih, Steven B Welch, Ben J Marais

1) Систематический обзор

- MEDLINE, CINAHL и Кокрейновская библиотека до 1 декабря 2022 г.
- 521 опубликованные статьи → 3 соответствовали критериям включения → Нет научно обоснованных выводов
- Узкая область применения, переменчивые цели, описательный характер, непоследовательный сбор данных, высокий уровень отсева

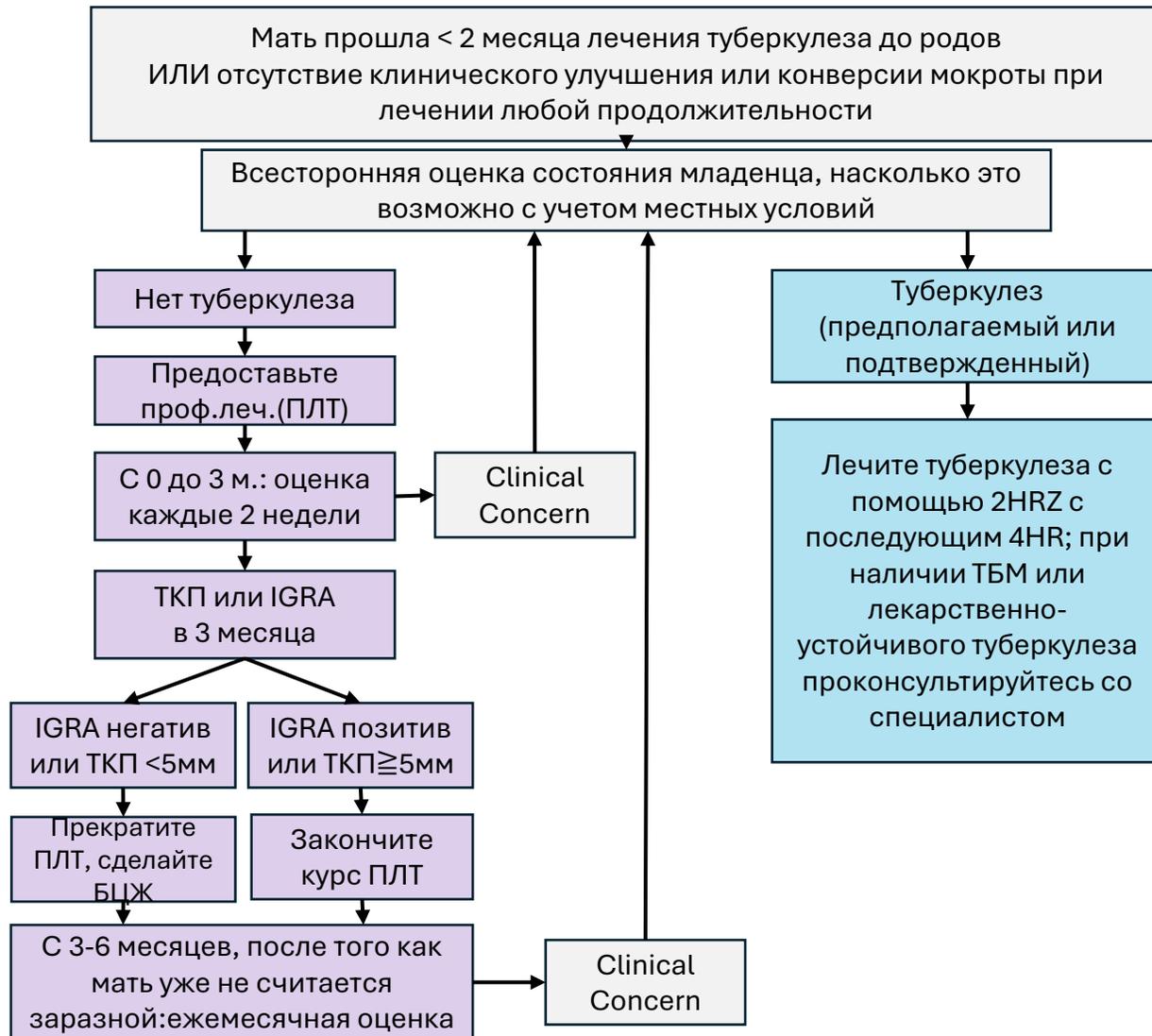
2) Консенсусное руководство

- Рассмотрено 16 международных руководств
- Международная группа экспертов из стран с высоким/низким бременем и богатыми/ограниченными ресурсами
- Разработано руководство для матерей, которые были потенциально заразными и незаразными при родах

Цель:

- Более последовательное клиническое ведение
- Поддержка сбора более качественных данных
- Поощрение разработки большего числа исследований для улучшения научно обоснованной медицинской помощи

Ведение младенцев, рожденных матерью с потенциально инфекционным туберкулезом при родах



- Дополнительные диагностические обследования у младенцев с подозрением на ТБ включают забор кала, желудочных смывов, люмбальную пункцию, забор образцов крови, мазки с кожи для исследования на микобактерии, рентген грудной клетки и прочие методы визуализации по показаниям.

Материнские заболевания с повышенным риском врожденного туберкулеза

- Диссеминированный туберкулез (милиарный или ТБМ)
- Туберкулезный плевральный выпот (намекает на недавнюю первичную инфекцию)
- Туберкулез органов малого таза, гениталий или плаценты

Комплексная клиническая оценка

Рутинно:

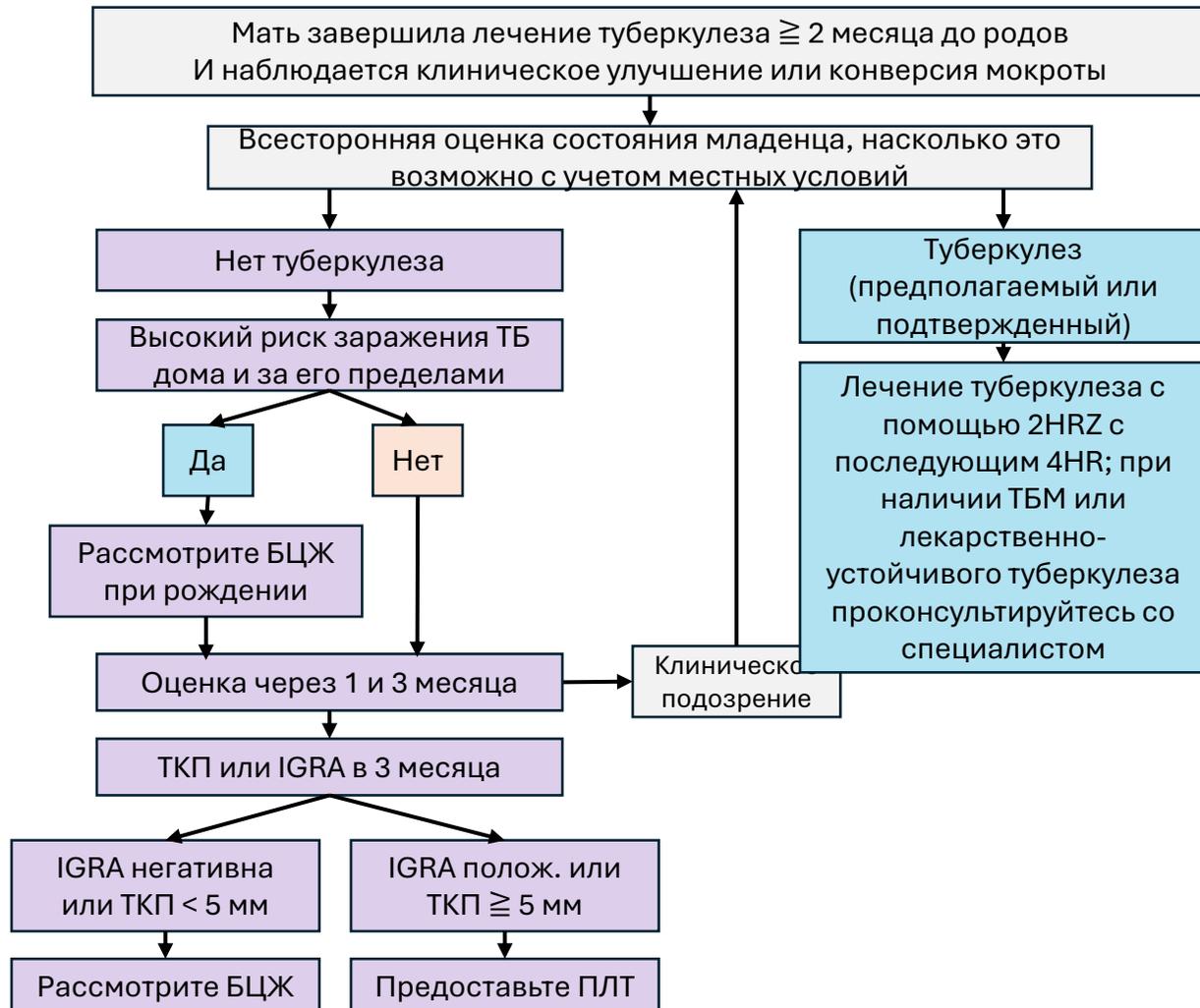
- **Рентгенография грудной клетки**
- **УЗИ брюшной полости**
 - Не всегда доступно во всех условиях
 - Особенно важно, когда у матери высокий риск трансплацентарной передачи

При любых признаках или симптомах:

- **УЗИ брюшной полости:** при ЗВУР, гепатомегалии и/или асците
- **Образцы из дыхательных путей** для культуры и/или NAAT
- **Люмбальная пункция** для подсчета клеток, биохимии, культуры, NAAT
- **Фундоскопия** (материнская)
- **Визуализация мозга** (при наличии признаков/симптомов заболевания ЦНС)
 - МРТ > КТ > УЗИ головы

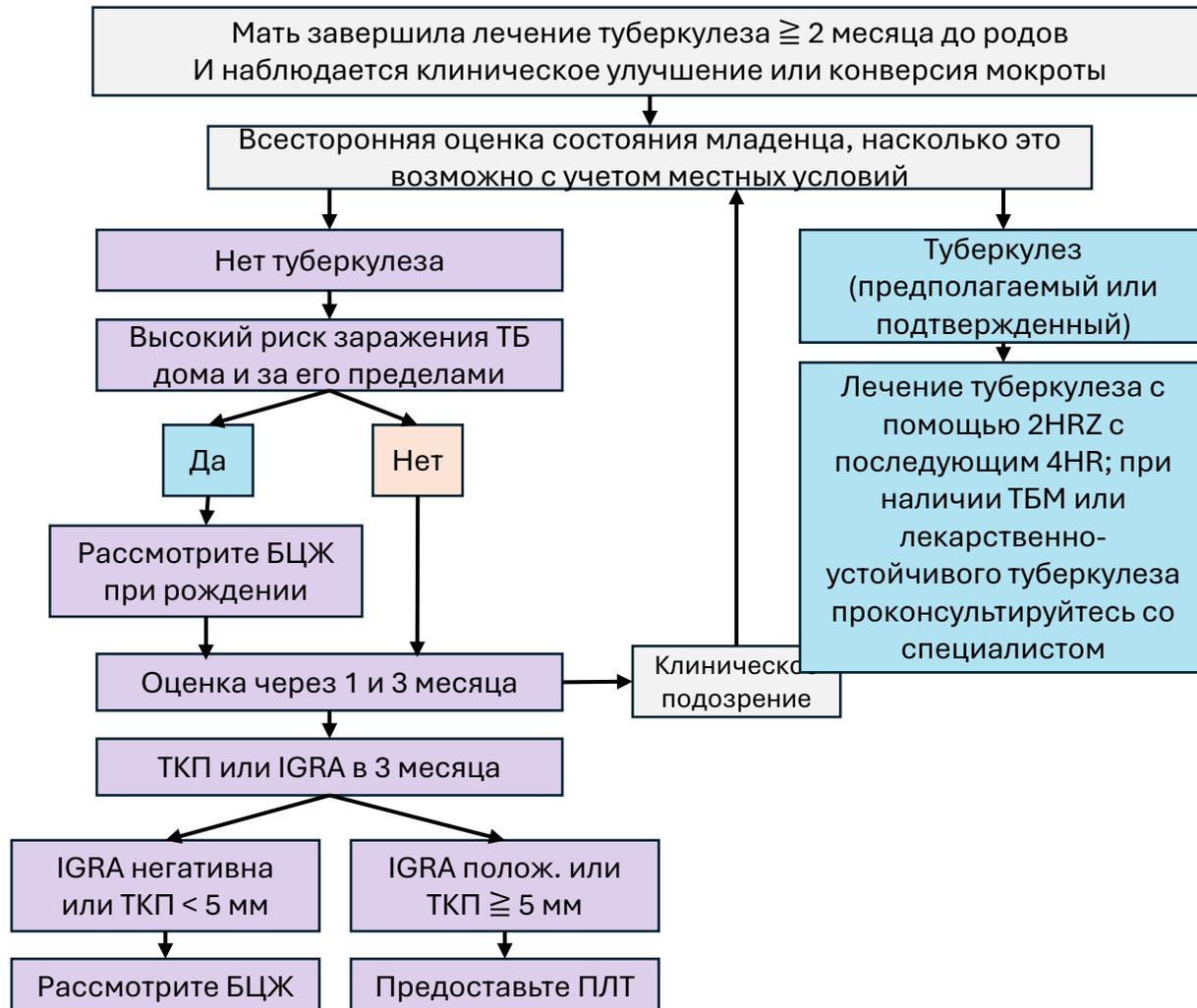
Ведение младенцев, рожденных матерью с неинфекционным туберкулезом при родах

Условия с высоким бременем

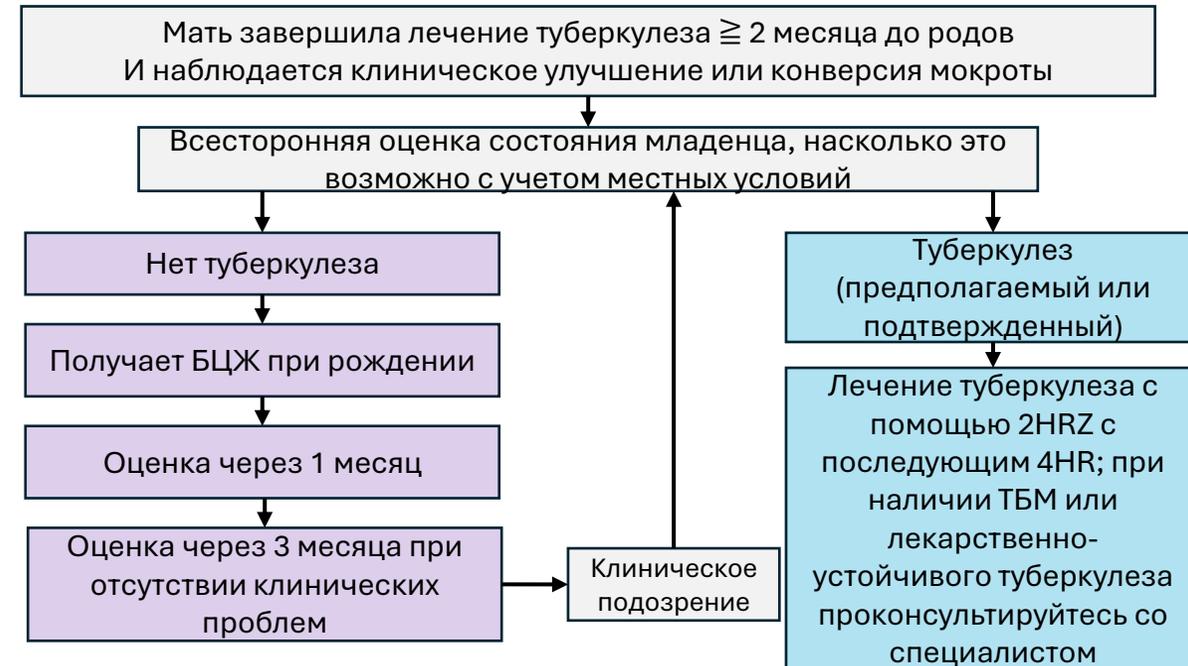


Ведение младенцев, рожденных матерью с неинфекционным туберкулезом при родах

Условия с высоким бременем



Условия с низким бременем



Материнский туберкулез и грудное вскармливание



- Грудь лучше всего
- Следует прилагать все усилия для стимулирования грудного вскармливания
- Сведите к минимуму изоляцию матери и ребенка: риск передачи инфекции низок после того, как мать начинает получать лечение, а младенец получает профилактическое лечения
 - Хирургическую маску можно использовать, если мама может быть заразной
 - Или без маски, если мама хорошо привержена лечению
- Минимальные данные о противотуберкулезных препаратах в грудном молоке
 - RHZE – низкий уровень в грудном молоке, не было прямых измерений у младенцев, нет известных проблем с безопасностью
 - Меньше опыта и меньше данных при приеме препаратов второго ряда
 - Липофильные препараты, такие как BDQ, имеют высокие концентрации ВМ у животных и человека и могут оказывать терапевтическое воздействие на младенцев
 - Возглавляемый ВОЗ процесс консенсуса содействует оптимальному и раннему включению беременных женщин в исследования лекарств и вакцин против туберкулеза

Материнский туберкулез и подростки

- Подростки подвержены высокому риску перехода от инфекции к заболеванию
- Беременные подростки могут чаще испытывать акушерские и неонатальные осложнения
- Высокий риск плохой приверженности лечению, приводящий к неэффективности лечения, рецидиву и резистентности с последующей передачей инфекции их младенцам

Резюме

- Перинатальный туберкулез встречается относительно часто; истинный врожденный туберкулез встречается редко
 - Может быть острым и атипичным
 - Помните, что младенцы, рожденные от матерей с туберкулезом, также могут заразиться туберкулезом от других членов семьи!
- Требуется высокий индекс бдительности относительно матерей и младенцев
- Оптимальный скрининг на туберкулез для матери, особенно если она живет с ВИЧ, неизвестен
- Доступны новые рекомендации по лечению, основанные на консенсусе мнений экспертов
- Стимулируйте грудное вскармливание – передача инфекции низкая, если мать проходит лечение, а младенец получает профилактику

Спасибо