

В.І. Петренко, М.Г. Долинська, О.М. Разнатовська

Проект USAID «Посилення контролю за туберкульозом в Україні»

Позалегеневий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ*

Рекомендовано Міністерством охорони здоров'я України як навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів МОЗ України (протокол засідання Комісії для організації підготовки навчальної і навчально-методичної літератури для осіб, які навчаються у вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладах та закладах післядипломної освіти МОЗ України від 16.06.2015 р. № 2).

Поєднання епідемії туберкульозу та ВІЛ призвело не тільки до значного підвищення захворюваності на туберкульоз, а й до змін у клінічних проявах захворювання. Насамперед змінилася структура захворюваності, частіше спостерігаються тяжкі, поширені форми з поліорганним ураженням, позалегеневі форми туберкульозу. Частіше стали зустрічатися такі локалізації позалегеневого туберкульозу, які з появою антибактеріальної терапії майже зникли: туберкульоз шкіри, ротової порожнини, ока.

ВІЛ розглядається як головний чинник ризику позалегеневого туберкульозу. Оскільки активний туберкульоз у більшості випадків розвивається в імунокомпетентних осіб, загалом туберкульоз може розвинути в у ВІЛ-позитивних осіб на тлі будь-якого рівня CD4. Водночас саме рівень CD4 визначає клінічний перебіг туберкульозу: за рівня CD4 понад 500 кл/мл перебіг захворювання не відрізняється у ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних осіб. Але в разі тяжкої імунодепресії (тобто рівня CD4 у плазмі нижче 200 кл/мл, що характерно для прогресування ВІЛ) ймовірність розвитку позалегеневого туберкульозу навіть вища, ніж ізольованого ураження легень. Із патогенетичної точки зору така асоціація пояснюється тим, що зниження концентрації CD4-лімфоцитів унеможливує формування класичної туберкульозної гранульоми, біологічна роль якої полягає в обмеженні запалення й запобіганні дисемінації. Будова туберкульозної гранульоми відрізняється у ВІЛ-негативних та ВІЛ-позитивних хворих.

За відсутності ВІЛ домінує інфільтрація мононуклеарами із типовими епітеліоїдними і гігантськими клітинами Пирогова—Лангханса та казеозним центром (може бути відсутнім). На тлі ВІЛ, навпаки, виявляється поширений казеозний некроз, гранульома неструктурована, містить велику кількість поліморфноядерних клітин (рис. 1).

За відсутності природних бар'єрів відбувається гематогенна дисемінація мікобактерій туберкульозу (МБТ) у більшість органів та тканин. Саме тому на тлі ВІЛ частіше розвивається поліорганне ураження, коли туберкульоз легень комбінується з позалегеневою локалізацією, або виявляється позалегеневий туберкульоз двох та більше локалізацій, або розвивається міліарний (генералізований) туберкульоз (рис. 2).

Частота останньої, найбільш несприятливої, форми туберкульозу у ВІЛ-позитивних хворих, згідно з деякими даними, сягає 38 %. Смертність від СНІДу значною мірою зумовлена розвитком тяжких форм позалегеневого туберкульозу, насамперед туберкульозу центральної нервової системи (ЦНС), і, навпаки, більшість летальних випадків позалегеневого туберкульозу пов'язана з ТБ/ВІЛ-коінфекцією. Загалом вважається, що у людей, які живуть з ВІЛ, відносний ризик (ВР) розвитку позалегеневого туберкульозу становить 5,0 порівняно з ВІЛ-негативними особами. Є дані про те, що в країнах із високим тягарем ВІЛ і туберкульозу позалегеневі ураження реєструються у 60 % хворих на коінфекцію й часто

* Петренко В.І., Долинська М.Г., Разнатовська О.М. Позалегеневий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію ТБ/ВІЛ.— К.: ДКС ЦЕНТР, 2015.— 114 с.

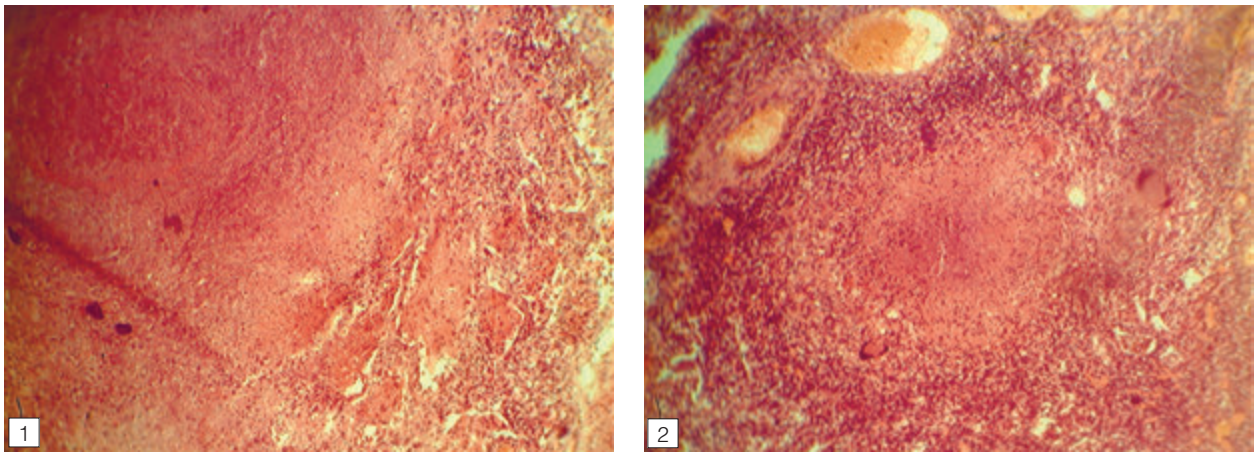


Рис. 1. Структура туберкульозної гранульоми

1 — у ВІЛ позитивного хворого представлена межа вогнища казеозного некрозу (ліворуч) і паренхіми (праворуч); немає демаркаційних клітинних елементів, немає лімфоїдного захисного валу і шару епітеліоїдних клітин; 2 — у ВІЛ-негативного хворого: в центрі знімка — вогнище казеозного некрозу, оточене скупченнями лімфоїдних елементів і епітеліоїдних клітин з включеннями гігантських багатоядерних клітин Пирогова—Лангханса.

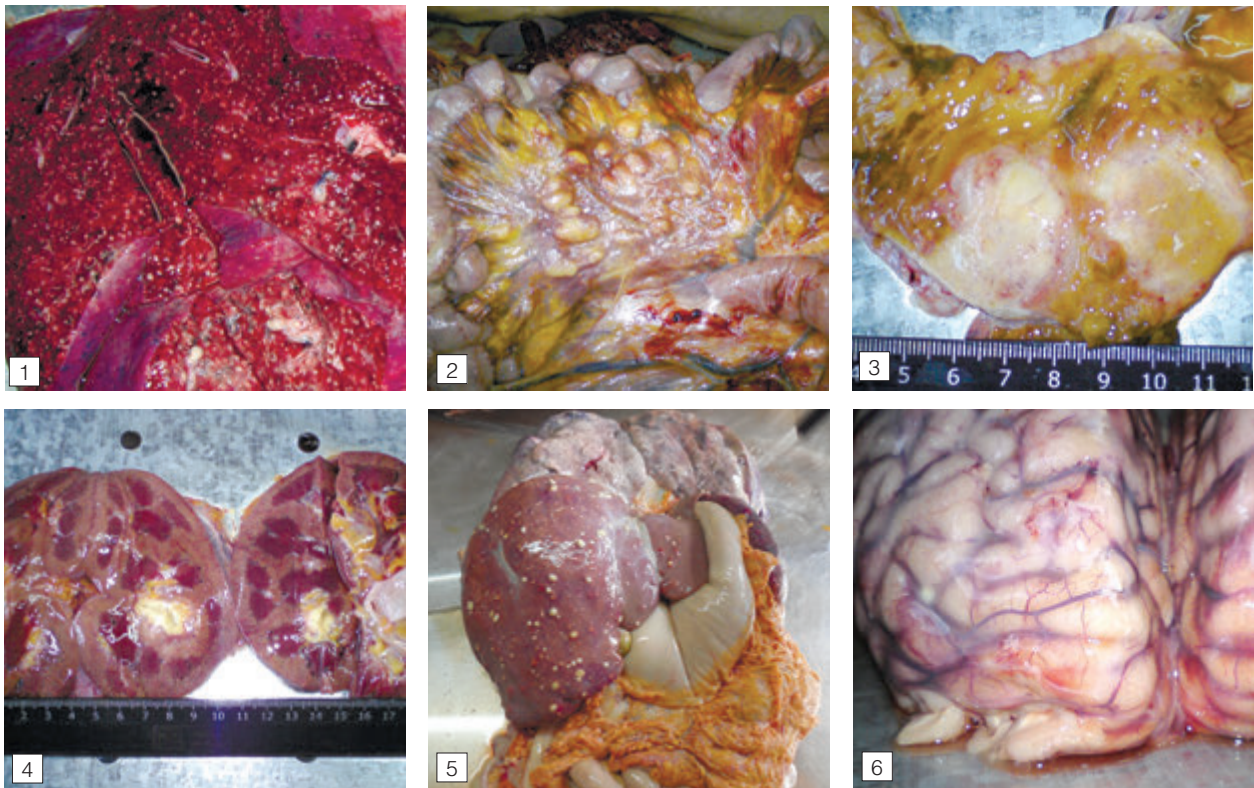


Рис. 2. Макропрепарати аутопсійного матеріалу хворого на генералізовану туберкульозну інфекцію

1 — дисеміновані вогнища казеозного некрозу ацинозного і нодозного типів у легенях; 2 — ексудативно-некротичні зміни мезентеріальних лімфатичних вузлів; 3 — ексудативно-некротичні зміни внутрішньогрудних лімфатичних вузлів; 4 — казеозний некроз нирок у ділянці піраміди; 5 — множинні казеозні вогнища у паренхімі печінки; 6 — множинні гранульоми і набряк м'якої мозкової оболонки

комбінуються з ураженням легень. З цим збігаються дані Київського міського СНІД-центру, згідно з якими за період з 2009 по 2013 рік серед хворих на ТБ/ВІЛ різко домінували позалегенові та комбіновані форми туберкульозу (рис. 3).

В Україні у 2013 р. 15,7 % серед хворих з уперше в житті встановленим діагнозом туберкульозу

зу становили люди, які живуть з ВІЛ. На позалегенові ураження припадало 10,6 % випадків уперше зареєстрованого туберкульозу. Найчастіші локалізації включали позалегеновий туберкульоз органів дихання (верхніх дихальних шляхів, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, плеври) — 57,8 %, туберкульоз кісток та

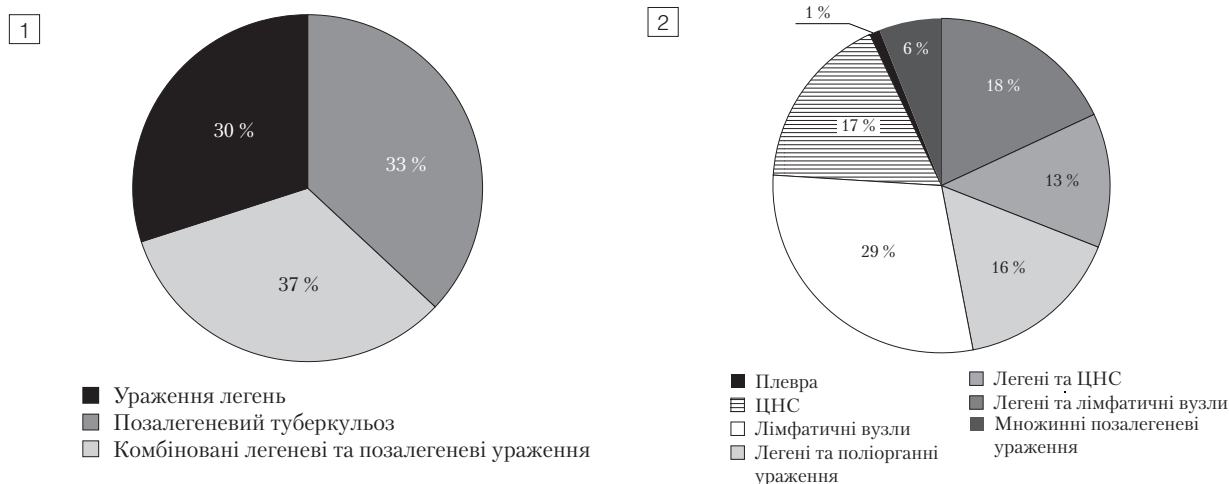


Рис. 3. Питома вага легеневих, позалегенових та комбінованих форм туберкульозу (1) і розподіл локалізацій туберкульозних уражень (2) у хворих на ТБ/ВІЛ [1]

суглобів – 18,3 %, периферичних лімфатичних вузлів – 8,4 %, сечостатевої системи – 5,6 %, ока – 3,3 %, центральної нервової системи – 2,7 %. Міліарний туберкульоз зустрічався у 1,1 % випадків, на решту локалізацій припадало 3,8 %.

У патогенезі ТБ/ВІЛ коінфекції на перше місце виходить синдром взаємного обтяження обох інфекцій. Ризик розвитку туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб підвищується одразу після сероконверсії й подвоюється протягом першого року після інфікування, що зумовлено швидким скороченням кількості CD4. Як і у ВІЛ-негативних осіб, на тлі ВІЛ позалегеновий туберкульоз частіше виникає внаслідок реактивації латентної інфекції, але в деяких випадках може виникнути безпосередньо після зараження (наприклад, туберкульоз шийних або черевних лімфатичних вузлів). Водночас ВІЛ підвищує ризик виникнення захворювання після суперінфікування, із чим, зокрема, пов'язують спалахи мультирезистентного туберкульозу в закладах, де лікуються або перебувають люди, що живуть з ВІЛ. Взагалі туберкульоз у ВІЛ-позитивних хворих характеризується більш бурхливим перебігом. Середня тривалість захворювання до встановлення діагнозу у ВІЛ-позитивних хворих утричі коротша. Перебіг позалегенового туберкульозу на тлі ВІЛ зазвичай характеризується поєднанням локальних симптомів, характерних для уражень кількох органів і систем із вираженими явищами загальної інтоксикації.

З другого боку, туберкульоз також має негативний вплив на перебіг ВІЛ-інфекції, зумовлюючи підвищення ризику прогресування СНІДу та смерті. Є щонайменше три механізми такого впливу:

- туберкульоз призводить до посилення ВІЛ-віремії;

- загальна активація імунної відповіді призводить до підвищення вмісту CD4-клітин, що є мішенями для ВІЛ;
- у хворих на коінфекцію підвищується експресія хемокінових рецепторів CCR5 та CXCR4, що зумовлюють чутливість CD4 до ВІЛ.

Окрему проблему становить розвиток туберкульозу, пов'язаний із синдромом відновлення імунної системи (СВІС). Визначення СВІС при ВІЛ-інфекції буває різним, але зазвичай передбачає певні прояви відповіді організму на антиретровірусну терапію (АРТ) (наприклад, зменшення вірусного навантаження або збільшення рівня CD4) та ознаки погіршення ускладнюючої інфекції. Зазвичай СВІС розвивається щонайменше через кілька тижнів після початку прийому АРТ (від 10 до 180 днів, але частіше протягом перших 60 діб), і частота виникнення цього синдрому вища, коли прийом АРТ починається на тлі нижчих рівнів CD4. На тлі ефектної АРТ і підвищення рівня CD4 може вперше виникнути туберкульоз або проявитися ураження нових органів та систем у хворих, що вже страждають на туберкульоз. СВІС найчастіше проявляється туберкульозним ураженням легень, периферичних лімфатичних вузлів, ЦНС, шкіри, туберкульозним перитонітом, епідидимітом, перфорацією кишечника.

У ВІЛ-позитивних хворих частіше, ніж у ВІЛ-негативних спостерігають парадоксальне погіршення стану після початку протитуберкульозної терапії. Цей феномен описаний для більшості клінічних форм позалегенового туберкульозу, але найчастіше спостерігається при туберкульозі периферичних лімфатичних вузлів, плеври, статевих органів, туберкульозі головного мозку, ока. Цю реакцію пов'язують зі стимуляцією імунної відповіді з боку ендотоксинів мертвих мікобакте-

рій. Якщо початок протитуберкульозної терапії збігається з початком АРТ, погіршення може бути більш значним, адже до нього додаються прояви СВІС. Патогенез парадоксально наростаючої реакції у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією та туберкульозним лімфаденітом складніший, оскільки СВІС, що виникає після початку прийому АРТ, також посилює запальну реакцію.

Закономірно найдостовірнішим підходом для діагностики туберкульозу є виявлення збудника у зразках уражених тканин. Проте у разі позалегенової локалізації це не завжди можливо, адже більшість локалізацій характеризується олігобациллярністю. Але зважаючи на складність диференційної діагностики та неспецифічність клінічних проявів позалегенового туберкульозу, в разі підозри на туберкульоз слід намагатися отримати біологічний матеріал для мікроскопічного, культурального, молекулярного-генетичного та патогістологічного дослідження. Ця рекомендація викладена у Третій редакції Міжнародних стандартів контролю за туберкульозом, що була прийнята у 2014 році. Як першочерговий мікробіологічний діагностичний тест для пацієнтів із підозрою на туберкульозний менінгіт рекомендується використовувати тест Xpert MTB/RIF[®], оскільки діагноз треба поставити швидко. Цей тест також рекомендується для діагностики туберкульозу лімфатичних вузлів (Стандарт 4).

Тяжкість діагностики позалегенових форм туберкульозу посилюється тим, що, як і за легеневих уражень, у клінічному перебігу немає симптомів, патогномонічних суто для туберкульозу. Тому ефективність діагностики залежить від рівня настороженості лікарів загальної практики та вузьких фахівців — хірургів, гінекологів, урологів тощо — стосовно можливої туберкульозної етіології процесу. За неможливості виявити етіологічний агент зростає роль непрямих методів діагностики, зокрема методів візуалізації — комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), ультразвукового дослідження (УЗД). При певних локалізаціях визначальну роль відіграють специфічні методи дослідження, наприклад, флуоресцентна ангіографія (ФАГ) очного дна, спектральна оптична когерентна томографія високої роздільної здатності при туберкульозі ока, ехокардіографія (ЕхоЕКГ) при туберкульозному перикардиті. Широко застосовуються ендоскопічні методи дослідження — бронхоскопія, цистоскопія, торакокопія. Діагностичними також вважаються цитологічні та біохімічні зміни у специфічних біологічних рідинах — спинномозковій, плевральній, асцитичній. Для низки клінічних форм важливу роль відіграють спеціальні дослідження

на кшталт дослідження аденозиндезамінази (АДА) при серозитах або простата-специфічного антигену (ПСА) при туберкульозі простати.

Враховуючи складність діагностики та несприятливий прогноз у разі міліарного туберкульозу та певних позалегенових уражень (туберкульозу ЦНС, туберкульозного перикардиту, абдомінального туберкульозу), особливо на тлі ВІЛ, за підозри на туберкульоз, що обґрунтована наявністю чинників ризику, клінічними та інструментальними дослідженнями, численні міжнародні експерти рекомендують призначення лікування навіть за негативного результату мікробіологічних досліджень.

Утім, ефективність непрямих методів діагностики потребує ретельного дослідження із застосуванням підходів доказової медицини. За відсутності достатньої кількості спостережень кожної окремої форми позалегенового туберкульозу (адже ця локалізація спостерігається значно рідше, ніж легенева) аналітики застосовують метааналіз — підхід, заснований на спеціальній обробці та узагальненні окремих спостережень. За результатами метааналізу ефективність кожного методу діагностики оцінюється з погляду чутливості, специфічності, прогностичної цінності негативного та позитивного результату. Крім того, в оцінці вірогідності розвитку захворювання у разі поєднання тих чи інших неспецифічних симптомів та чинників ризику важливими є дані метааналізу стосовно поширеності таких проявів при цьому захворюванні. Пояснення вказаних методів доказової медицини наведено у додатку 1.

Лікування більшості позалегенових форм туберкульозу здійснюється за стандартними режимами, що наведені у додатку 2. Проте у більшості випадків лікування кожної клінічної форми позалегенового туберкульозу має свої особливості, що, зокрема, полягають у необхідності або бажаності призначення кортикостероїдів, хірургічних втручань тощо. Ефективність цих додаткових втручань також потребує ретельного метааналізу, принаймні стосовно зниження відносного ризику несприятливих результатів лікування та ускладнень. Щодо більшості таких методів дослідження ще триває, адже кількість випадків кожної окремої форми позалегенового туберкульозу, описаної у вітчизняній та іноземній літературі та придатної для метааналізу, обмежена. За наявності доказові дані щодо діагностики та лікування окремих форм туберкульозу наведені у відповідних розділах посібника.

Міліарний туберкульоз

Під міліарним туберкульозом (від лат. *milium* — просо) розуміють поширену гематогенну дисемі-

націю туберкульозного процесу з утворенням у різних органах дрібних (1–2 мм у діаметрі) гранульоматозних вогнищ. Ця форма захворювання, що майже зникла після початку застосування антибактеріальної терапії туберкульозу, значно поширилась на тлі епідемії ВІЛ. Наприклад, у 2012 р. у США 3,5 % випадків становив міліарний туберкульоз (у 2006 р. цей діагноз було встановлено у 1,8 %, отже частота виросла вдвічі). Загалом вважається, що міліарний туберкульоз має місце у 1–2 % усіх хворих на туберкульоз. Поширеність міліарного туберкульозу серед ВІЛ-позитивних хворих значно більша, ніж серед ВІЛ-негативних (38 % проти 8 %).

Стрімкий зі швидким розвитком дихальної недостатності або, навпаки, незвичайно повільний розвиток захворювання, неспецифічність симптомів та низька настороженість стосовно можливості туберкульозної етіології сепсису, яким насправді є міліарний туберкульоз, часто зумовлює запізню діагностику захворювання. Так, у США до 50 % усіх випадків міліарного туберкульозу діагностується посмертно.

Головним чинником ризику міліарного туберкульозу є ВІЛ. Втім, істотним чинником також є вік. Наприклад, у 1985–1989 рр. у ПАР міліарний туберкульоз був зареєстрований у 8 % дітей молодше 7 років, хворих на туберкульоз, причому 52 % випадків зареєстровано у дітей молодше 1 року і тільки у 1 % дорослих. Хоча чинник ВІЛ у цьому дослідженні не аналізувався, значна поширеність ВІЛ у цій країні (що було доведено пізніше), а також той факт, що 88 % дітей були вакциновані БЦЖ, роблять очевидним внесок ВІЛ-інфекції у такий віковий розподіл. Серед дорослих переважає вікова група 20–49 років та хворі похилого віку. Поряд із ВІЛ високий відносний ризик міліарного туберкульозу виявлений при таких захворюваннях (за зменшенням):

- алкоголізм;
- злоякісні новоутворення;
- захворювання, при яких призначають імунодепресанти;
- ниркова недостатність;
- діабет.

Але описана велика кількість випадків міліарного туберкульозу у хворих, в яких жодних чинників ризику виявлено не було. Тому захворювання ніколи не може бути виключено навіть за відсутності чинників ризику у хворого.

Гематогенна дисемінація може відбуватися як у первинному (переважно у дітей раннього віку з імунодепресією), так і у вторинному періоді інфекції. Клініко-гістологічна класифікація захворювання включає три типи: гострий міліар-

ний туберкульоз (виникає у первинному періоді інфекції, характеризується типовою туберкульозною грануломою із помірним вмістом *M. tuberculosis*), туберкульоз із пізньою генералізацією (виникає внаслідок генералізації інших форм туберкульозу, також характеризується типовою туберкульозною грануломою із помірним вмістом *M. tuberculosis*), анергічний міліарний туберкульоз (може виникати у будь-якому періоді інфекції, характеризується незрілими грануломами із переважанням казеозного некрозу та великим бактеріальним навантаженням). Проте такий поділ є доволі умовним і зараз застосовується рідко, хоча слід зазначити, що будова найчастішого варіанта грануломи на тлі ВІЛ відповідає класичному анергічному процесу.

Клінічна картина міліарного туберкульозу дуже варіативна та неспецифічна. У вторинному періоді інфекції перебіг повільніший, ніж у первинному. Гострий перебіг може бути фульмінантним із проявами поліорганної недостатності, ендотоксичного шоку, гострого респіраторного дистрес-синдрому. Але повільний перебіг із поступовим наростанням нездужання, втрати ваги, потіння, інших неспецифічних симптомів спостерігається частіше. Середня тривалість захворювання до початку лікування становить 2 міс. Ураження легень реєструється у 50 % випадків міліарного туберкульозу, у 25 % уражається ЦНС. З інших органів частіше уражаються лімфатичні вузли, кістки, печінка, нирки та статеві органи.

Клінічні прояви міліарного туберкульозу розподілені таким чином: загальна слабкість (90 %), втрата ваги (80 %), лихоманка (80 %), кашель (60 %), генералізована лімфаденопатія (40 %), гепатомегалія (40 %), головний біль (10 %), незначні прояви, субфебрильна температура тіла (20 %), спленомегалія (15 %), панкреатит (< 5 %), поліорганна, зокрема надниркова, недостатність.

Діагностика. Для виявлення *M. tuberculosis* найчастіше застосовуються дослідження мокротиння, спинномозкової рідини та крові. Пряма мікроскопія мокротиння рідко дає позитивний результат у зв'язку із малими розмірами грануломою та їх слабким дренаванням, тому обов'язковим є культуральне дослідження. Проте дослідження мокротиння обома методами дає негативний результат у 80 % випадків, тому не виключає туберкульоз. Доцільним є дослідження бронхіальних змивів та матеріалу трансbronхіальної біопсії (повідомлено про 90 % чутливість). Дослідження ліквору рекомендується в усіх випадках підозри на міліарний туберкульоз, навіть якщо ураження ЦНС не є очевидним з

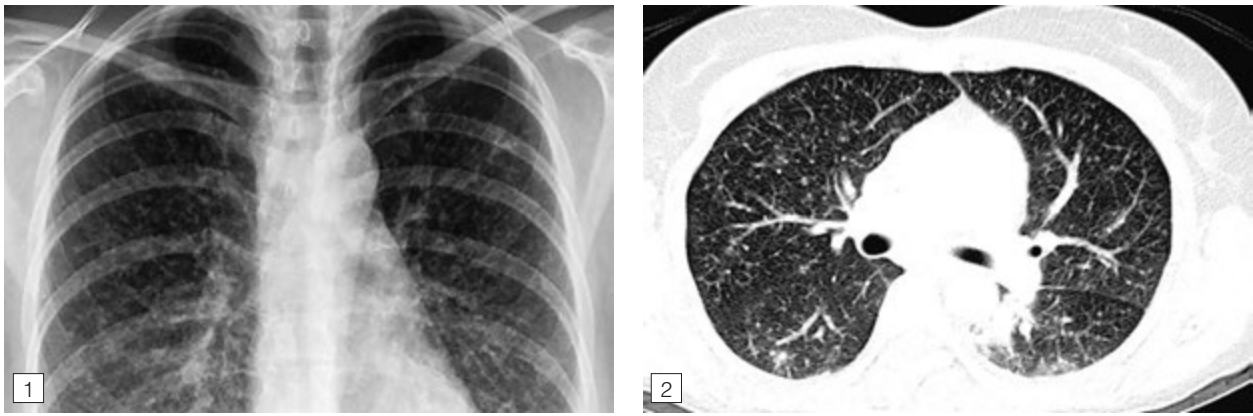


Рис. 4. Легені хворого на міліарний туберкульоз

1 — оглядова рентгенограма; 2 — аксіальний зріз КТ

клінічної картини. Особливості картини спинномозкової рідини при туберкульозі викладені у розділі «Туберкульоз ЦНС».

Матеріал для культурального дослідження може бути також отриманий при біопсії кісткового мозку (до 50 % чутливості), печінки та очеревини. Загалом культуральне дослідження крові виявляє *M. tuberculosis* менш ніж у 5 % випадків. Проте є повідомлення, що на тлі ВІЛ ефективність цього методу зростає до 85 %. Також є свідчення про більшу ефективність молекулярно-генетичних досліджень крові у ВІЛ-позитивних хворих, але ВООЗ наразі утримується від рекомендації застосувати тести ампліфікації нуклеїнових кислот у крові з метою виявлення туберкульозу, незалежно від ВІЛ-статусу.

На оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки характерна поява просовидних вогнищ, що рівномірно розсіяні по поверхні легень (через більшу товщину легеневої тканини у середніх та нижніх відділах складається враження більшої кількості вогнищ). Поява характерної рентгенологічної картини дещо запізнюється порівняно із клінічною картиною, тому в разі відсутності змін на рентгенограмі у хворого із розгорнутою клінічною картиною захворювання слід повторити дослідження через 7–14 днів. КТ грудної порожнини є більш чутливим та специфічним дослідженням для виявлення міліарної дисемінації у легенях (рис. 4).

УЗД є доцільним для виявлення гепато- та спленомегалії, а також збільшення параортальних лімфатичних вузлів. З цією метою також виконується КТ черевної порожнини.

КТ або МРТ голови дає змогу виявити реакцію мозкових оболонок, гідроцефалію та туберкульоми головного мозку. У деяких випадках можна виявити дисемінацію у органі черевної порожнини (рис. 5).

ЕхоЕКГ доцільна для виявлення туберкульозного ураження перикарда.

Лікування здійснюється за стандартним режимом. За ураження певних локалізацій, на кшталт туберкульозу ЦНС та перикарда, можна додавати кортикостероїди, особливості застосування яких описані у відповідних розділах.

Туберкульозний плеврит

Плевра уражується туберкульозом частіше решти позалегеневих органів. У структурі смертності від туберкульозу на плеврит припадає близько 1–2 % (переважно емпієми). Ураження плеври найчастіше розвивається як ускладнення інших форм туберкульозу. Рідше плеврит перебігає як самостійне захворювання. Інші позалегеневі локалізації при плевриті спостерігається у 14–42 % випадків, частіше на тлі ВІЛ-інфекції. Серед ВІЛ-позитивних хворих ураження плеври частіше виявляється у молодшому віці, ніж серед ВІЛ-негативних (середній вік 33–38 років та 47 років відповідно). У хворих з коінфекцією переважає низький рівень CD4 (концентрація нижче 200 кл/мл виявляється у 53–67 % хворих). Важливою особливістю туберкульозного плевриту є можливість самовилікування, але в цьому випадку в 65 % хворих розвивається туберкульоз легень протягом найближчих п'яти років.

Ураження плеври може розвиватися як у первинному, так і у вторинному періоді інфекції. При первинному туберкульозі плеврит може виникати як прояв гіперсенсibiliзації плеври. У будь-який період інфекції можливий перехід інфекції на плевру з субплевралью розташованих уражень легеневої тканини та гематогенне поширення мікобактерій у плевру з утворенням на її поверхні горбиків. За прориву каверни через бронхоплевральну норицю у плевральну порожнину проникає вміст каверни, повітря (пневмоплеврит); плевральна порожнина

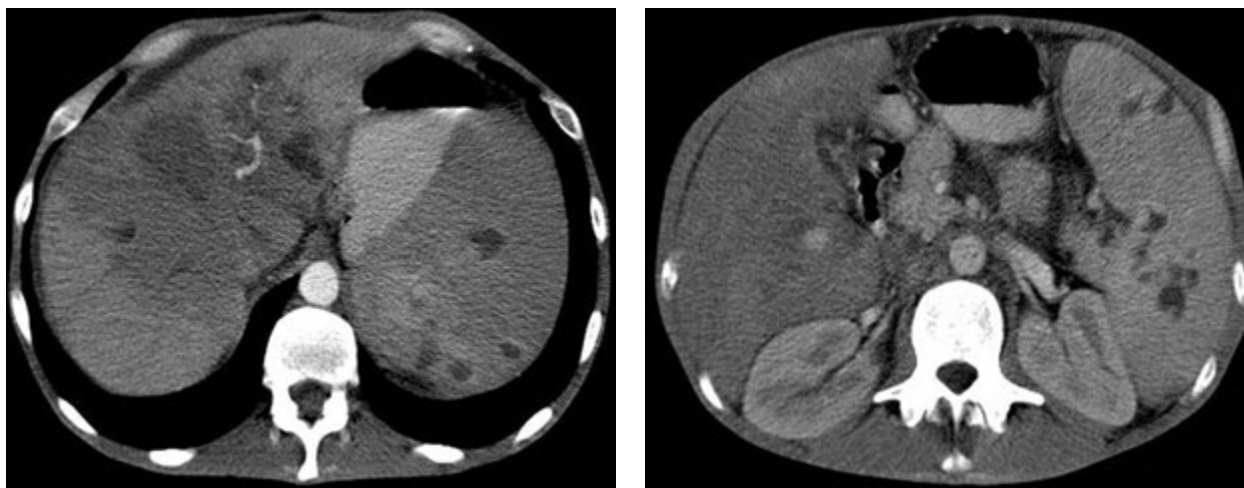


Рис. 5. Гепатоспленомегалія із множинними вогнищами деструкції у печінці та селезінці (КТ)

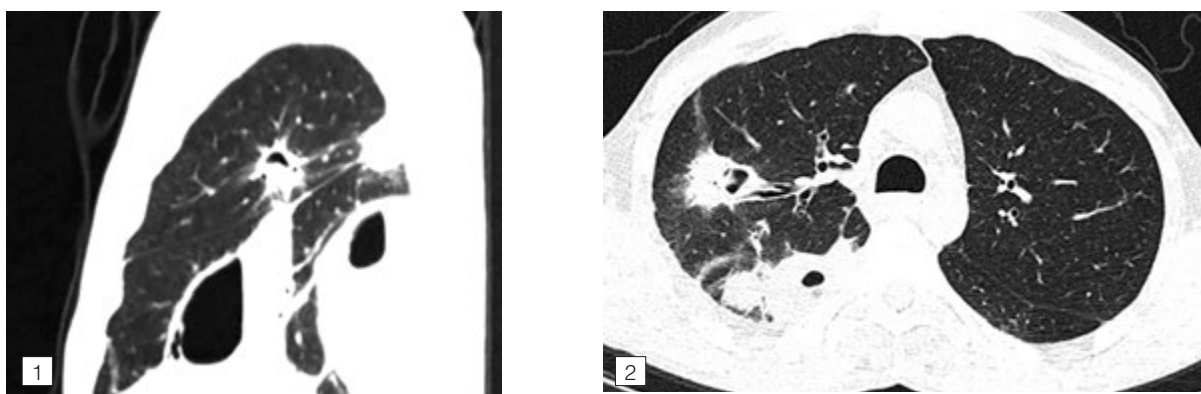


Рис. 6. Пневмоплеврит (1), який розвився внаслідок дренажу деструктивних змін у легеневій паренхімі (2)

інфікується МБТ, з'являється гнійний ексудат. Якщо нориця не закривається і ексудація не припиняється, то формується хронічна туберкульозна емпієма (рис. 6).

Туберкульозний плеврит зазвичай характеризується гострим початком і типовою клінічною картиною, яка включає: лихоманку (85 %), сухий кашель (75 %), біль у грудях (36 %), задишку (23 %, частіше зустрічається при тотальному та субтотальному колапсі легень¹).

Біль у грудній клітці гострий, колючий, дещо полегшується при положенні хворого на ураженому боці. З накопиченням у плевральній порожнині випоту та роз'єднанням листків плеври біль у боці слабшає, а потім зникає. Одночасно із цим з'являється відчуття повноти і важкості в боці. Плевральний біль іноді супроводжується сухим болісним кашлем, що може спостерігатися досить рано, до вираженої плевральної ексудації. Задишка, виражена навіть у спокої, але найбільш помітна при розмові, фізичних навантаженнях, часто буває провідним симптомом,

¹ Під субтотальним колапсом розуміють стиснення легень ексудатом та/або повітрям на 2/3 об'єму, під тотальним — більш ніж на 2/3.

часом єдиним, що вперше приводить хворого до лікаря. За вираженої дихальної недостатності задишка супроводжується ціанозом. Серед загальних симптомів плевритів насамперед слід згадати появу або посилення симптомів інтоксикації у вигляді головного болю, слабкості, зниження апетиту, підвищену дратівливість тощо.

Діагностика. Огляд грудної клітки дає змогу виявити місцеві зміни порівняно зі здоровою половиною. Уражена половина грудної клітки збільшена в об'ємі, особливо в нижньо-бокових відділах, відстає або зовсім не бере участі в акті дихання. Міжреберні проміжки з боку ексудації розширені і трохи згладжені.

Пальпація і перкусія грудної клітки виявляють характерні для ексудативного плеврити зміни. Голосове тремтіння на боці ексудату послаблене або відсутнє. Різке ослаблення голосового тремтіння відзначається в місцях найбільшого скупчення плевральної рідини. Перкусія виявляє притуплення перкуторного звуку над ексудатом. Якщо останній розміщується товстим шаром, перкуторний звук набуває характеру абсолютної тупості. Інтенсивність тупості на-

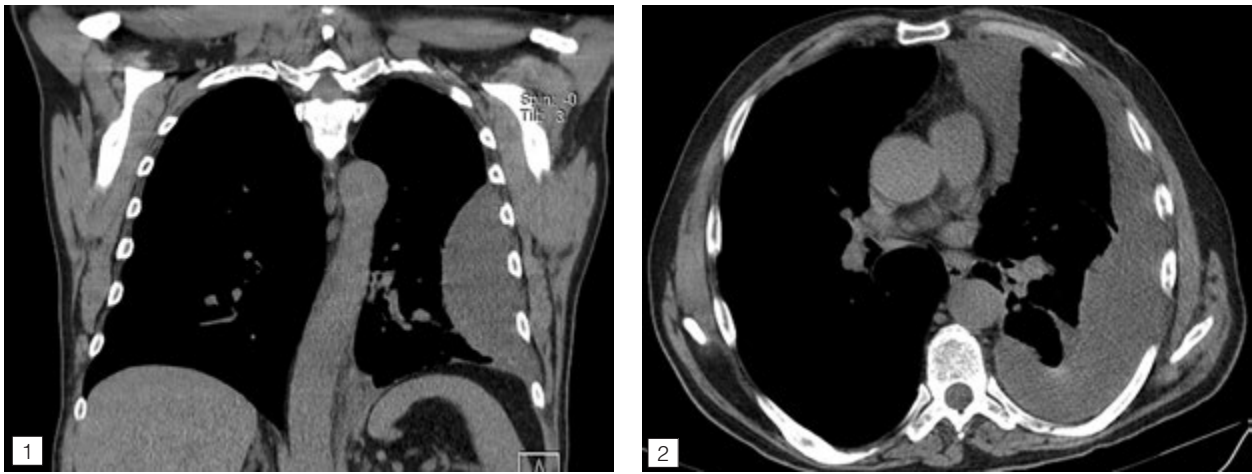


Рис. 7. Вигляд осумкованого плеврального випоту на КТ
1 — фронтальна проекція; 2 — аксіальна проекція

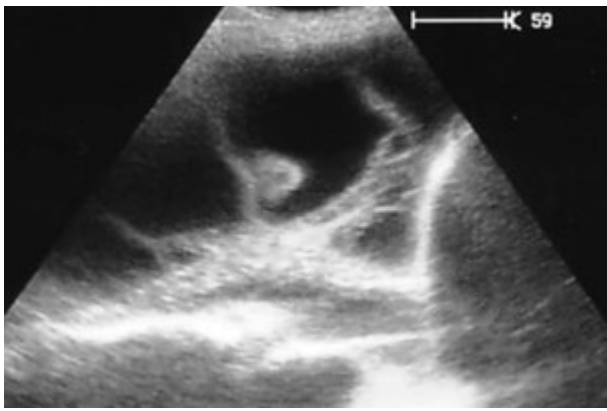


Рис. 8. Вигляд осумкованого ексудату на УЗД Wolfgang Frank (<http://www.intechopen.com/books/tuberculosis-current-issues-in-diagnosis-and-management/tuberculous-pleural-effusion>)

ростає позаду і збоку донизу та йде у вигляді косої лінії Елліс—Дамуазо—Соколова. У разі великих ексудатів, що доходять до другого ребра, верхня межа притуплення розташовується більш горизонтально. При тотальних випотах над всією відповідною стороною грудної клітки визначається суцільна тупість.

При аускультатії у місці найбільшої тупості визначається значне послаблення, а іноді й цілковита відсутність дихальних шумів. Вище тупості зазвичай прослуховується або послаблене везикулярне, або жорстке дихання.

Дані фізикального дослідження підтверджуються різними методами візуалізації.

На рентгенограмі грудної клітки ексудат може бути виявлений, якщо кількість рідини становить 150 мл та більше. Такий об'єм ексудату призводить до згладжування косто-діафрагмального кута у стандартних проекціях. Вільна рідина порівняно легко візуалізується, але ретельну увагу слід приділяти виявленню осумкування,

плевральних потовщень та нашарувань, ознак компресії легеневої тканини за масивного випоту. Додаткову інформацію щодо туберкульозної етіології плевриту може надати виявлення інфільтрації або деструкції легеневої тканини, збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

З метою виявлення цих ознак доцільно повторювати рентгенологічне дослідження після якомога повнішої евакуації ексудату. Застосування КТ значно підвищує чутливість рентгенологічного дослідження і не потребує повторення після торакоцентезу (рис. 7). Є дані про те, що ураження паренхіми легень виявляється на КТ у 86 % хворих на плеврит, із них 59 % можуть свідчити про активний туберкульоз легень. *Сучасні технології УЗД з використанням високої частоти сигналу (5-7,5 МГц)* дають змогу детально дослідити стан грудної стінки, діафрагми та переднього середостіння на глибині приблизно 25 см. Перевагою УЗД перед рентгенограмою грудної порожнини є більш точне вимірювання об'єму рідини, локалізація перегородок, камер та плевральних нашарувань (рис. 8). Під контролем УЗД рекомендується виконувати торакоцентез.

Є дані про ефективність МРТ у діагностиці плевритів, зокрема диференційній діагностиці злоякісних та запальних уражень, завдяки різним характеристикам Т-зваженого МРТ, але ці дані обмежені у зв'язку із недостатньою доступністю дослідження.

У діагнозі визначальну роль відіграє аналіз плевральної рідини. Мікроскопічне дослідження плевральної рідини рідко дає позитивний результат (менш ніж у 15 % випадків), але специфічність дослідження дуже висока. Дані щодо чутливості культурального дослідження плевральної рідини з метою виявити збудника значно коливаються (12–80 %). Наразі бракує даних про ефективність виявлення МБТ молекулярно-

генетичними методами. У рекомендаціях ВООЗ щодо використання методу Xpert MTB/RIF для діагностики позалегенового ТБ та виявлення стійкості до рифампіцину (2014 р.) йдеться: «Плевральна рідина є субоптимальним зразком для лабораторного підтвердження туберкульозного ураження плеври, незалежно від вибору методу дослідження. Краще робити дослідження біоптату плеври. Чутливість тестування зразків плевральної рідини за допомогою Xpert MTB/RIF дуже низька. Однак усі особи з позитивним результатом дослідження плевральної рідини на Xpert MTB/RIF повинні пройти лікування від туберкульозу; особи з негативним результатом Xpert MTB/RIF повинні пройти інші тести».

Найчастіше плевральна рідина прозора, солом'яно-жовтого кольору. Геморагічний характер ексудату зустрічається рідше, але може мати місце, особливо у разі висипання великої кількості туберкульозних гранул на поверхні плеври. Найбільш вагомими лабораторними знахідками є:

- лімфоцитарний характер ексудату (зустрічається у 2/3 випадків); лімфоцити становлять 60–70 % клітин. У перші дні захворювання у клітинному вмісті можуть переважати нейтрофіли;
- вміст глюкози менше 2,8 ммоль/л (у 1/3 випадків);
- концентрація білка більше 40 г/л (у середньому 60 г/л);
- активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) більше 600 МЕ/л;
- рН < 7,30.

Діагностичне значення має також рівень аденозиндезамінази (АДА) — ферменту, що розщеплює пурини. АДА бере участь у дозріванні та диференціюванні лімфатичних клітин. Метааналіз довів 100 % чутливість, 90 % специфічність, 82,1 % прогностичну цінність позитивного та 94,4 % прогностичну цінність негативного результату; пороговим значенням для діагностики туберкульозного плевриту є рівень 45 ОД/л.

Не виявлено взаємозв'язку між рівнем CD4 і клітинним вмістом плевральної рідини. Є дані по те, що кількість лейкоцитів у плевральній рідині у хворих на коінфекцію вища, хоча можливі значні індивідуальні варіації. Водночас кількість мікобактерій у плевральній рідині у хворих на коінфекцію зазвичай більша. Є дані про те, що у хворих із рівнем CD4 менше 200 кл/мл вірогідність знайти мікобактерії у мазку рідини зростає до 37 %.

Біопсія плеври показана у випадках, коли наявні вагомні підстави підозрювати туберкульозне ураження, але аналіз плевральної рідини не дає надійних діагностичних даних. У біопсійному матеріалі виконується мікроскопічне,

культуральне, за можливості, молекулярно-генетичне та гістологічне дослідження. Ефективність «сліпої» біопсії плеври залежить від кваліфікації оператора. Є дані, що якщо береться три зразки з різних ділянок плеври, ефективність методу становить 72 %; забір 4–6 зразків підвищує ефективність до 80 %. Загалом чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного та негативного результату становить 38, 100, 100 та 51 % відповідно. Ризик пневмотораксу під час процедури становить 11 %. Проведення біопсії під контролем КТ та відеоторакоскопії підвищує чутливість до 87 % та знижує ризик пневмотораксу до 4 %. Дослідження мазка з біопсійного матеріалу дає позитивний результат у 44–69 % випадків, культуральне дослідження — до 90 %.

Відеоторакоскопія також допомагає виявити зміни, характерні для туберкульозного плевриту, зокрема дрібні горбикові висипання на парієтальному та вісцеральному листку плеври; в одному дослідженні діагноз, що пізніше був підтверджений культуральним та гістологічним дослідженнями біоптату, був поставлений безпосередньо при торакаоскопії у 90 % випадків (рис. 9).

Поряд з тим є дані, що на територіях, де туберкульоз є поширеним захворюванням, зокрема у ВІЛ-позитивних хворих, слід надавати перевагу емпіричному лікуванню туберкульозу перед проведенням біопсії, оскільки туберкульозна етіологія випадку є найбільш імовірною, зокрема за лімфоцитарного характеру ексудату. Незважаючи на відому роль CD4 у розвитку туберкульозної гранульоми та дані про «незрілість» гранульом на тлі розвинутої ВІЛ-інфекції, з причин, які наразі ще не з'ясовано, гранульоми частіше виявляються у біоптатах від ВІЛ-позитивних хворих, ніж від ВІЛ-негативних. Отже, роль CD4 у гіперреактивності плеври ще досліджується.

Усім хворим із плевритом обов'язково робити дослідження мокротиння, адже мазок або культура позитивні в 1/3–1/2 випадків, навіть якщо рентгенограма грудної порожнини не виявляє ураження легеневої паренхіми. Це відбувається за рахунок ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і формування бронхонодулярних нориць і найбільш характерно для ВІЛ-позитивних хворих. У такому разі виявлення мікобактерій у мокротинні є достатнім критерієм туберкульозної етіології плевриту.

Лікування туберкульозного ураження плеври здійснюється за стандартними режимами. В окремих випадках рекомендується призначення кортикостероїдів, наприклад, преднізолону, по 40 мг щодня протягом 1–2 тиж, проте ризику та переваги кортикостероїдної терапії при плев-

риті детально не досліджені. Наразі немає даних на підтримку призначення кортикостероїдів усім хворим на туберкульозний плеврит.

Немає доказів, що повне видалення ексудату поліпшує віддалені результати лікування. У рандомізованому дослідженні доведено, що постійне дренування грудної порожнини достовірно призводить до більш швидкого полегшення задишки (у середньому за чотири проти восьми днів без дренування), але після першого тижня різниці у симптоматиці не виявлялося протягом 24 тиж спостереження. По завершенні лікування частота залишкових змін у легеневій тканині та плеврі була однаковою у хворих, яким проводилося та не проводилося дренування. За умови адекватного лікування температура у більшості хворих нормалізується протягом 2 тиж, повне розсмоктування ексудату відбувається протягом шести тижнів, але у деяких хворих лихоманка може триматися до 2 міс, а ексудат продовжує виявлятися у термін до чотирьох місяців. Залишкові плевральні нашарування рееструються у 50 % хворих, незалежно від призначення кортикостероїдів.

Окрему проблему становить лікування емпієми плеври. На додаток до системної антибактеріальної терапії у таких випадках обов'язковим є повне видалення ексудату, зокрема санація осумкованих камер під контролем УЗД або КТ. За необхідності може здійснюватись хімічна облітерація плевральної порожнини з метою припинення накопичення ексудату.

Дренування плевральної порожнини найбільш ефективно при неосумкованій емпіємі. Відеоторакоскопічні санації є методом вибору при багатокамерних емпіємах, але, за даними різних досліджень, у 3–44 % метод виявляється неефективним, головним чином, у випадках, коли втручання затримується на термін більше двох тижнів. Під час відеоторакоскопічного втручання часто проводиться інтраплевральний фібриноліз (частіше за допомогою урокінази).

Застосовується також ведення емпієми за методом «відкритого вікна», коли виконується торакастомія, що забезпечує постійний доступ до нижнього полюса емпієми. Дренаж залишається на місці й поступово видаляється у процесі загоєння. Лікування займає 60–90 днів.

Плевректомія (декортикація легені) показана у випадках, коли, незважаючи на попередні втручання, зберігається порожнина емпієми і не відбувається розправлення легені.

Туберкульоз верхніх дихальних шляхів

Туберкульоз трахеї і бронхів

Туберкульозне ураження трахеї та бронхів найчастіше розвивається на тлі деструктивного

туберкульозного ураження легень у результаті автоінокуляції *M. tuberculosis* з мокротиння при масивному бактеріовиділенні. Рідше, переважно у ВІЛ-позитивних хворих, туберкульоз бронхів та/або трахеї виявляється при інтактній легеневій паренхімі. У такому разі проникнення *M. tuberculosis* до верхніх дихальних шляхів спричинено бронхонодулярними норицями, що утворюються при казеозному розплавленні медіастинальних лімфатичних вузлів. Ураження бронхів унаслідок лімфогенного поширення інфекції відбувається рідко у зв'язку із бідністю лімфатичної васкуляризації бронхів.

Клінічні прояви захворювання (кашель, задишка, біль у грудях, кровохаркання, загальноінтоксикаційні прояви, сухі та вологі хрипи при аускультатії) тяжко відокремити від супутнього туберкульозу легень, особливо якщо захворювання розвивається на тлі хронічного бронхіту.

Отже, визначальна роль у діагностиці належить фібробронхоскопічному дослідженню, яке, зокрема, виявляє туберкульозний ендобронхіт у 10–40 % хворих на туберкульоз легень. Описані такі знахідки при туберкульозі трахеї та бронхів:

- гранульоми слизової оболонки, зазвичай конічної форми, гладенькі, гіперемовані з білою верхівкою;
- рівномірно потовщена та гіперемована гладка слизова оболонка;
- нерівномірно потовщена слизова оболонка з ділянками гіперемії та папілярних розростань;
- виразки, покриті білим нальотом.

Бронхіальний стеноз різної вираженості спостерігається у 90 % хворих (рис. 10).

Ураження можуть бути як одно-, так і двобічними, ураження правого та лівого бронха спостерігаються з однаковою частотою. Дослідження, проведене на 73 хворих, виявило ураження головного бронха в 11 випадках, верхньодольового бронха – у 30 випадках, ураження середньодольового бронха – у 32 випадках.

Лабораторне підтвердження діагнозу засновано на мікроскопічному, культуральному або молекулярно-генетичному дослідженні мокротиння або бронхіальних змивів.

Непрямими ознаками туберкульозного ураження бронхів на рентгенограмі грудної клітки та КТ є «роздуті» каверни (великі тонкостінні порожнини, що швидко зменшуються після початку антибактеріальної терапії), ателектази.

Важливим лабораторним феноменом, що дає змогу ретроспективно поставити діагноз туберкульозу бронхів, є виникнення або посилення масивності бактеріовиділення у хворого на туберкульоз легень, в якого під час лікування спостерігається



Рис. 9. Відеоторакоскопічна картина туберкульозного плевриту

1 — фібринозна багатокамерна ексудация; 2 — дрібні грануломи на поверхні вісцеральної плеври; 3 — туберкульозна емпієма

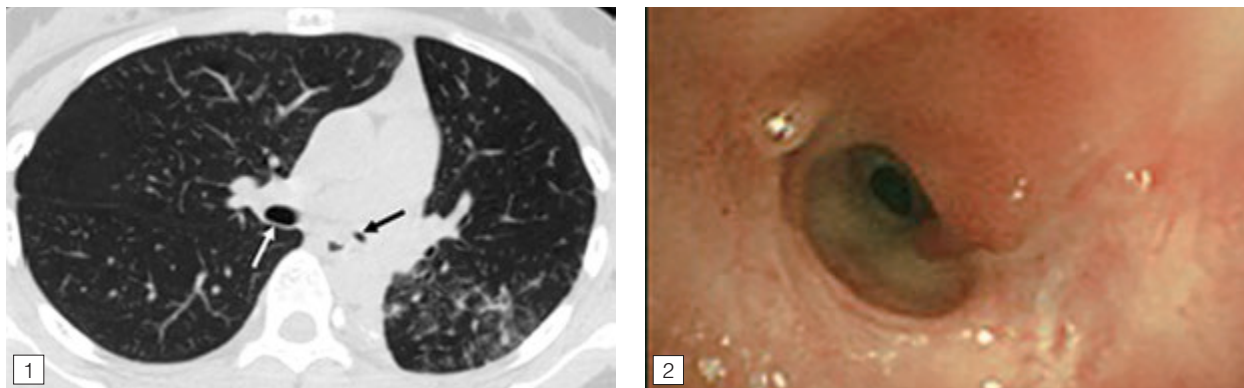


Рис. 10. Посттуберкульозний стеноз лівого головного бронха на КТ (чорна стрілка)

1 — незмінений отвір правого головного бронха — біла стрілка; 2 — фібробронхоскопія

позитивна клініко-рентгенологічна динаміка. Це пояснюється обтурацією бронха на початку лікування, унаслідок чого каверни були заблоковані й мікобактерії у мокротиння не надходили.

Туберкульоз гортані

Туберкульозне ураження гортані частіше виникає на тлі деструктивного туберкульозу легень унаслідок аутоінокуляції мікобактерій з мокротиння, що містить велику кількість *M. tuberculosis* і поєднується із туберкульозом трахеї та бронхів. Другим варіантом є ізольоване або сполучене з іншими локалізаціями у ділянці голови та шиї ураження гортані унаслідок гематогенного або лімфогенного поширення інфекції; такий варіант патогенезу більш характерний для ВІЛ-позитивних хворих. У зв'язку із неспецифічністю клінічної картини та низькою настороженістю щодо можливості ураження гортані при туберкульозі хворі часто довго лікуються з приводу неспецифічного ларингіту або новоутворень гортані (рис. 11).

Зазвичай при туберкульозі гортані спостерігається біль під час ковтання, дисфагія та афонія. Кашель, а також загальні симптоми інтоксикації зумовлені переважно супутнім туберкульозом легень, трахеї та бронхів.

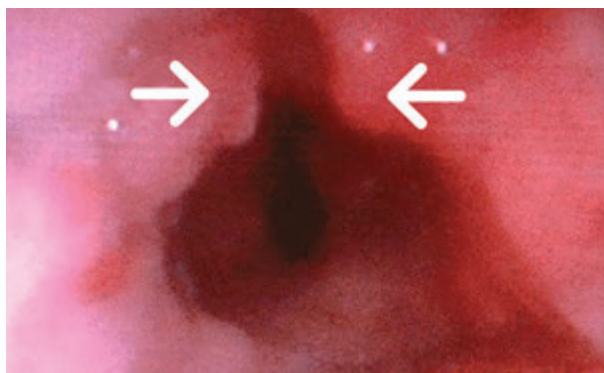


Рис. 11. Фібрларингоскопія: поліпоїдні розростання і гіперемія надгортанника і голосових складок, помилково розцінені як прояви карциноми гортані

Діагностика зазвичай заснована на ларингоскопічній картині та гістологічній діагностиці. Діагноз підтверджується виявленням *M. tuberculosis* у мазку або культурі мокротиння або біопсійного зразка.

Фібрларингоскопія виявляє (за зменшенням частоти): гіперемію та набряк слизової гортані, нодулярні утворення, деструкцію однієї або обох голосових зв'язок, виразки, руйнування надгортанника.

Продовження у наступному номері