

В.І. Петренко¹, М.Г. Долинська², О.М. Разнатовська³

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

² Проект USAID «Посилення контролю за туберкульозом в Україні», Київ

³ Запорізький державний медичний університет

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ КИШЕЧНИКА

Ураження кишечника часто супроводжує за-недбаний туберкульоз легень. У «доантибактеріальну» еру залучення до процесу кишечника спостерігалось в більшості хворих у термінальній стадії («смертельний пронос одержимого сухотами», Гіппократ). На сьогодні відсутність патогномонічних симптомів та розрішення захворювання під впливом антибактеріального лікування з приводу туберкульозу інших локалізацій не дає змоги об'єктивно реєструвати прижиттєву поширеність туберкульозу кишечника. Значна кількість випадків туберкульозу кишечника діагностується тільки на автопсії хворих із дисемінованим туберкульозним процесом. Зараження кишечника може відбуватися через:

- заковтування мокротиння;
- гематогенну дисемінацію;
- поширення процесу з сусідніх органів.

Кишечник може також уражатися під час проникнення інфекції аліментарним шляхом.

Найчастіше процес локалізується в ілеоцекальній ділянці, що пов'язано з уповільненим пасажом кишкового вмісту та рясністю лімфоїдної тканини. Рідше уражаються червоподібний відросток та пряма кишка. Мікобактерії проникають у підслизистий лімфоїдний шар, де спричиняють лімфаденіт, ендартеріт, утворення гранульом та казеозний некроз із наступним рубцюванням.

За макроскопічними ознаками виділяють такі форми захворювання:

- виразкова (60%), що характеризується множинними поверхневими виразками, концентричними ураженнями слизової оболонки;

- гіпертрофічна (10%), що характеризується рубцюванням, фіброзом та пухлиноподібними утвореннями;
- виразково-гіпертрофічна (30%), що характеризується запальною інфільтрацією довкола ілеоцекального клапана, потовщенням та виразками на стінці кишки.

Перебіг захворювання може бути гострим або хронічним. Типовим є хронічний перебіг із загостреннями протягом кількох тижнів або місяців. Неспецифічний хронічний біль у животі є найпоширенішим симптомом (80–90%). При ураженні прямої кишки хворі відчувають печіння у періанальній ділянці. Зустрічається зниження апетиту, пронос, закреп, кишкові кровотечі. Вираженими є загальні симптоми (лихоманка, втрата ваги, слабкість).

Інфільтрація у правій клубовій ділянці може бути пропальована у 25–59% випадків. При ураженні прямої кишки інфільтрація зазвичай виявляється під час ректального дослідження, можливі нориці. Внаслідок ураження очеревини може розвинути асцит.

Поширеними ускладненнями є розвиток нориць та обструктивна кишкова непрохідність.

Діагностика

Як і в решті випадків туберкульозу, найбільш достовірним є *культуральне* або *молекулярно-генетичне* виявлення мікобактерій у матеріалі. Хоча можна досліджувати випорожнення, найбільш інформативним є матеріал біопсії кишечника, отриманий під час колоноскопії (дає змогу встановити діагноз у майже 80% випадків).

Колоноскопичні знахідки включають виразки, стриктури, вузлики, псевдополіпи, фіброзні тяжі,

* Продовження. Початок у № 1—4. — 2018.

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.

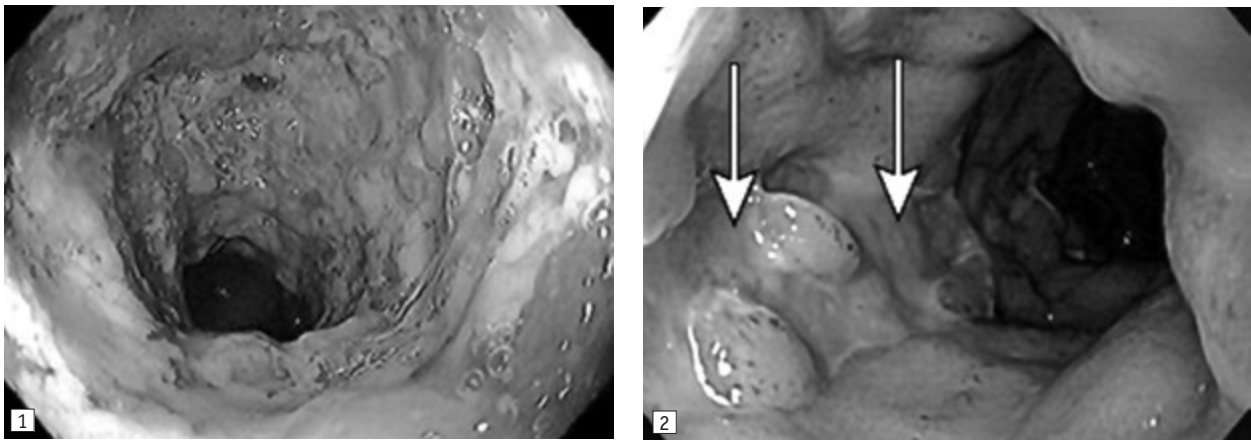


Рис. 54. Виразки слизової оболонки сліпої та висхідної ободової кишки

1 — концентрично розташовані при туберкульозі; 2 — повздож розташовані (стрілки) при хворобі Крона. Колоноскопична картина. Фото Harshad Devarbhavi та Louis M. Wong Kee Song, MD, (©2014 UpToDate).

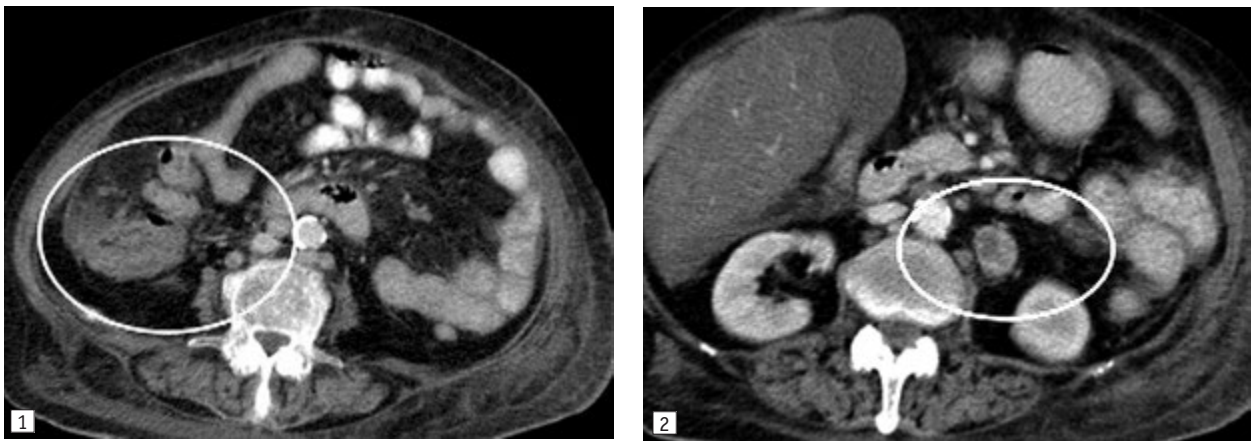


Рис. 55. КТ-ознаки туберкульозу кишечника

1 — циркулярне потовщення кишкової стінки в ілеоцекальній ділянці з підсиленням інтими, підслизовий набряк, перифокальна ексудація, ретракція і трабекуляція жирової тканини, потовщення очеревини; 2 — казеозний некроз заочеревинних лімфовузлів. Фото надано Н.В. Дереш.

нориці, деформацію ілеоцекального клапана. Колоноскопична картина потребує диференційної діагностики із хворобою Крона (рис. 54).

КТ із оральним або внутрішньовенним контрастуванням найчастіше виявляє концентричне потовщення стінки ілеоцекального відділу кишки з/без дилатації проксимально розташованого відділу клубової кишки. Може зустрічатися асиметричне потовщення медіальної стінки сліпої кишки. Характерна регіональна лімфаденопатія із просвітліннями, що відповідають казеозним змінам у лімфатичних вузлах та ущільненням по периферії (рис. 55).

Колонографія може виявити виразки слизової оболонки, стриктури, деформації сліпої кишки, дефект контрастування ілеоцекального клапана, але ці зміни зазвичай неспецифічні.

Гістологічне дослідження уражених ділянок кишки виявляє типові туберкульозні гранульоми із казеозним центром, із якого виділяються кислотостійкі мікобактерії, але менш ніж у 33%

випадків. Допоміжне значення мають такі ознаки, як зливні гранульоми, діаметр гранульом більше 400 мкм, більше 5 гранульом у зразку з одного сегмента кишки, підслизисте розташування гранульом*.

Враховуючи складнощі підтвердження діагнозу туберкульозу кишечника, у випадках, коли діагноз не підтверджений культурально або гістологічно, або є обґрунтована підозра щодо туберкульозної етіології процесу, яка ґрунтується на клінічних, ендоскопічних та рентгенологічних даних, дослідники рекомендують призначення емпіричного лікування.

Лікування

Якщо захворювання діагностовано одночасно із такими ускладненнями, як кишкова непро-

* На відміну від туберкульозу, при хворобі Крона гранульоми поодинокі, дрібні, не зливаються і не мають казеозного центру; характерна також наявність запалення у ділянках, що під час ендоскопічного дослідження виявлялися незміненими.

хідність, кровотеча, перфорація кишки, перитоніт, показано невідкладне хірургічне втручання. У всіх випадках призначаються стандартні схеми протитуберкульозної терапії. Відповідь на адекватну антибіотикотерапію зазвичай швидка: стан хворих поліпшується протягом двох тижнів, повне розсмоктування запальних змін підтверджується контрольним колоноскопічним дослідженням через 2–3 міс. Проте описані випадки погіршення кишкової прохідності внаслідок рубцювання навіть у разі ефективного лікування.

Хворих із нетяжкою кишковою обструкцією та невеликими норицями можна вести консервативно. Якщо здійснюється резекція кишки, слід виконувати її якомога економніше. За множинних стриктур можна проводити стриктуропластику з метою уникнути масивної резекції. У лікуванні резидуальних стриктур можна використувати балонну дилатацію сліпої кишки, але досвід застосування цього втручання у лікуванні туберкульозу кишечника обмежений.

Якщо відповіді на протитуберкульозну терапію не спостерігається, слід вжити заходів для виключення хвороби Крона або злоякісних новоутворень. З цією метою також може знадобитися лапароскопічне або лапаротомічне втручання.

ТУБЕРКУЛЬОЗ ШКІРИ

Туберкульоз шкіри нині зустрічається досить рідко (1–2% серед усіх випадків туберкульозу). Як і переважна більшість форм позалегеневого туберкульозу, шкірна локалізація частіше реєструється на тлі ВІЛ-інфекції. Клінічні форми туберкульозу шкіри класифікуються не тільки за клінічними проявами, а й за шляхами проникнення інфекції у шкіру, наявністю мікроорганізмів усередині уражень, станом імунної реактивності. За шляхом потрапляння виділяють:

- екзогенне зараження (туберкульозний шанкр, бородавчатий туберкульоз шкіри);
- поширення на шкіру процесу із внутрішніх органів (скрофулодерма);
- автоінокуляцію мікобактерій через потрапляння мокротиння, сечі, калу (туберкульоз природних отворів);
- ураження шкіри внаслідок гематогенного поширення інфекції (туберкульозний вовчак, гострий міліарний туберкульоз шкіри, метастатичні туберкульозні абсцеси).

Окрему категорію становить туберкулід, який пов'язують із реакцією гіперчутливості до мікобактеріальних антигенів, а не безпосередньо з інфекцією.

Шкірні ураження можуть містити або не містити мікобактерії. До бациллярних форм належать

первинний туберкульоз шкіри, скрофулодерма, туберкульоз природних отворів, гострий міліарний туберкульоз шкіри, метастатичні туберкульозні абсцеси. В цих випадках можливе виявлення мікобактерій у біопсійному матеріалі. При бородавчатому туберкульозі та туберкульозному вовчаку бактеріологічна діагностика зазвичай неможлива.

Такі форми туберкульозу, як туберкульоз природних отворів, метастатичний туберкульозний абсцес та міліарний туберкульоз шкіри, зумовлені слабким імунним захистом і, відповідно, частіше зустрічаються у ВІЛ-позитивних хворих. При цих формах туберкульозу шкіри туберкулінова шкірна проба часто негативна. Натомість із потужною імунною відповіддю пов'язані бородавчатий туберкульоз, туберкульозний вовчак і туберкулід.

Туберкульозне ураження шкіри, що пов'язане із контактним шляхом зараження, реєструється дуже рідко. Цей шлях проникнення мікобактерій призводить до первинного туберкульозу шкіри (туберкульозний шанкр) та бородавчатого туберкульозу.

Туберкульозний шанкр

Туберкульозний шанкр виникає за умови потрапляння у шкіру досить великої кількості МБТ, частіше після мікротравм, у осіб, які неінфіковані туберкульозом. Частіше реєструється у дітей. Після інкубаційного періоду, що триває протягом 2–4 тиж, у місці проникнення *M. tuberculosis* розвивається коричнево-червона папула щільної консистенції, без ознак гострого запалення. Папула швидко розпадається з утворенням поверхневої безболісної виразки розміром до 1–1,5 см у діаметрі. Краї виразки, як правило, м'які, підриті. Через 3–8 тиж від моменту виникнення виразки виникає регіонарний лімфаденіт.

Під час гістологічного дослідження вогнищ ураження спочатку виявляється гостре неспецифічне запалення, схильне до утворення абсцесів. Через 2–3 тиж, коли розвивається специфічна алергія, утворюється типова туберкульозна гранульома. Туберкульозний шанкр загоюється самостійно через 4–12 днів; до цього часу туберкулінові реакції стають позитивними.

Бородавчатий туберкульоз

Бородавчатий туберкульоз зазвичай реєструється при контактному зараженні осіб, які вже мають сильний протитуберкульозний імунітет. Зараження зазвичай реєструють у працівників, які обробляють шкіру тварин, зоотехніків, патологоанатомів, лаборантів, ветеринарів. Перші

вияви хвороби нагадують велику бородавку. Сам вузлик представлений туберкульозною грануляційною тканиною й оточений перифокальним запальним інфільтратом. Поступово збільшуючись, він перетворюється на бляшкоподібне утворення з характерними ознаками: у центральній частині вогнища виражений гіперкератоз; сіруваті бородавчаті розростання, розділені між собою борозенками і тріщинами, з яких виділяється гній; навколо них — інфільтрат темно-червоного кольору і бузковий вінець гіперемії (рис. 56). У певних випадках вогнища представлені великими пухлиноподібними бородавчати-ми утвореннями, різко відмежованими від здорової шкіри. Розширення вогнища по периферії відбувається повільно. Одночасно в центральній частині може відбуватися атрофія шкіри. Зазвичай присутня регіонарна лімфаденопатія. Ураження може існувати роками, хоча можливе і спонтанне вилікування. Гістологічне дослідження виявляє типову туберкульозну гранульому із клітинами Пирогова—Лангханса, але без казеозу. Мікобактерії туберкульозу зазвичай не виділяються.

Коліквативний туберкульоз

Коліквативний туберкульоз (скрофулодерма) спостерігається переважно в дітей і підлітків, що страждають на туберкульоз підшкірних лімфатичних вузлів. Захворювання є результатом прямого поширення інфекції із глибинних вогнищ (лімфатичні вузли, рідше кістки та суглоби) на шкіру та підшкірну клітковину.

Характеризується появою в підшкірній жировій клітковині одного або кількох щільних, чітко обмежених вузлів, завбільшки з велику горошину або лісовий горіх. Поступово збільшуючись, вузли можуть досягати величини курячого яйця, з'єднуються з поверхневими шарами шкіри, що мають ціанотично-червоні кольори (рис. 57).

Надалі вузли розм'якшуються і перетворюються на холодні абсцеси, що розкриваються одним або кількома отворами, з яких виділяється рідкий, крихтовидний гній з частками некротичної тканини. Збільшення перфораційного отвору веде до утворення виразок з тонкими, м'якими, ціанотичними звисаючими краями і нерівним дном із млявими жовтуватими грануляціями, що кровоточать. У мазках із виділень виразок можна виявити мікобактерії. Гістологічне дослідження виявляє туберкульозну гранульому, оточену ділянками некрозу.

Перебіг процесу хронічний з тенденцією до спонтанного вилікування. Після загоєння виразок залишаються рубці у вигляді «містків».



Рис. 56. Бородавчатий туберкульоз шкіри

Фото з електронного ресурсу <http://www.dermnetnz.org>. Так само в рис. 57—62.



Рис. 57. Скрофулодерма

Туберкульоз природних отворів

Туберкульоз природних отворів (міліарно-виразковий туберкульоз шкіри) розвивається у хворих із тяжким пригніченням CD4, зокрема на тлі ВІЛ-інфекції, при тяжкому перебігу туберкульозу легень, нирок та травного тракту. *M. tuberculosis* потрапляють на шкіру і слизові оболонки з мокротинням, сечею, калом та іншими виділеннями, тому вогнища ураження розташовуються в зоні природних отворів: рота, ніздрів, вульви, заднього проходу.

Первинним морфологічним елементом є округлий червоно-жовтий горбик, який швидко покривається виразками. Виразки різко болісні, неглибокі, мають округлі або нерівні «штамповані» контури із запаленим вінцем по периферії. Дно виразок жовтувате, мляво гранулюється, покрите дрібними вузликами. Розташовані близько одна до одної виразки мають між собою фістульні ходи, які відкриваються норицевими отворами. Під час введення зонда в норицю створюється враження порожнечі — «симптом дупла».

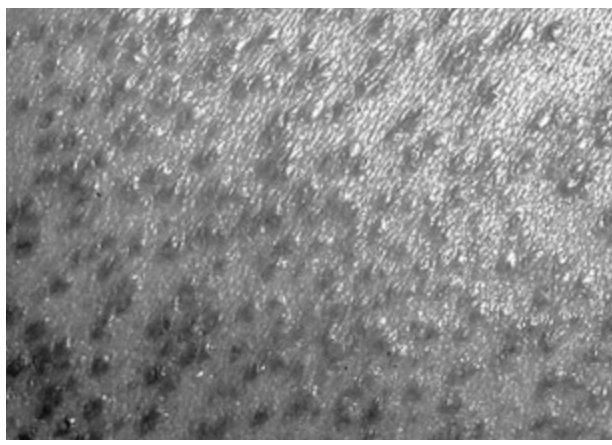


Рис. 58. Міліарний туберкульоз шкіри

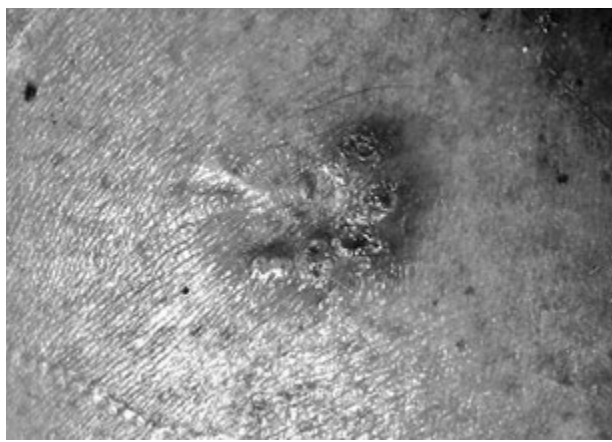


Рис. 59. Туберкульозна гумма



Рис. 60. Туберкульозний вовчак

В мазках із виділень виразок можна виявити мікобактерії.

Поява виразкових уражень навколо природних отворів зазвичай є несприятливою прогностичною ознакою перебігу туберкульозу внутрішніх органів.

Міліарний туберкульоз шкіри

Міліарний туберкульоз шкіри є шкірним виявом міліарного (генералізованого) туберкульозу. Навіть серед ВІЛ-позитивних хворих на міліарний туберкульоз зустрічається рідко. Шкірні ураження мають вигляд дрібних червоно-фіолетових папул або пустул із геморагіями та умбілікаціями (рис. 58). Якщо відбувається зворотний розвиток, утворюються атрофічні, втягнуті рубці, оточені «німбом» гіперпігментації. В біопсійних зразках знаходять численні мікроабсцеси і мікобактерії; типова туберкульозна гранульома може не виявлятися, зокрема на тлі низького рівня CD4. Прогноз зазвичай несприятливий і зумовлений генералізацією процесу.

Метастатичний туберкульозний абсцес

Метастатичний туберкульозний абсцес (туберкульозна гумма) виникає на тлі тяжкої імунодепресії. Може розвинути унаслідок реактивації старих вогнищ. На будь-якій частині тіла виникають поодинокі або множинні м'які флюктуючі вузли, які з часом прориваються назовні, якщо не були своєчасно дреновані (рис. 59). Біопсійне дослідження виявляє масивний некроз і велику кількість мікобактерій.

Туберкульозний вовчак

Туберкульозний вовчак (*lupus vulgaris*) вважають найчастішою формою туберкульозу шкіри.

Ураження є результатом лімфо- та гематогенного поширення інфекції із внутрішніх органів до шкіри.

У представників європеїдної раси локалізується переважно на шкірі обличчя і шиї. У жителів тропіків та субтропіків частіше уражає нижні кінцівки та сідниці.

Первинним елементом вовчака є горбик (люпома) — напівкруглої форми, буро-рожевого кольору, м'якої консистенції, безболісний при пальпації. Люпома складається із множинних мікроскопічних горбиків 2–5 мм. Консистенція залозиста, тістувата. При натисненні на люпому предметним склом (діаскопія) спостерігається феномен «яблучного желе». При натисканні гудзиковий зонд легко проникає у тканину люпоми, утворюючи вдавлення. Горбики розташовуються у поверхневих шарах шкіри, схильні до злиття з утворенням поверхневого вовчаковидного інфільтрату буро-рожевого кольору, що у деяких випадках покривається виразками, — так звана плоска форма (рис. 60). Туберкульозні горбики згодом фіброзуються. Люпоми схильні до периферичного збільшення, злиття, утворення поверхневих інфільтратів. Інфільтрати руб-

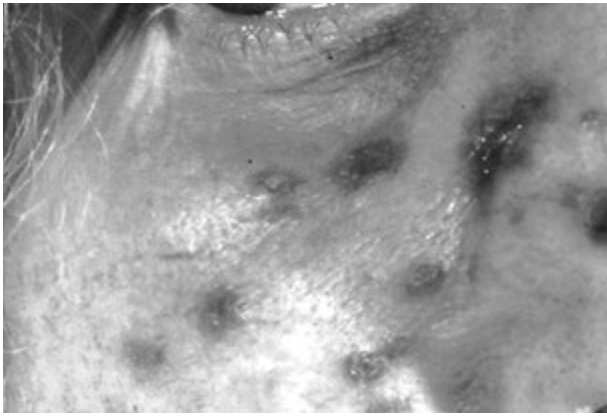


Рис. 61. Папуло-некротичний туберкульоз

цюються з формуванням деформуючих рубців. Гістологічне дослідження виявляє типову туберкульозну гранульому. Мікобактерії у матеріалі не виявляються, або виявляються у невеликій кількості.

Туберкуліди

Специфічною формою туберкульозу шкіри є туберкуліди. Ще триває дискусія щодо зв'язку між туберкулідами та туберкульозом. Під туберкулідами розуміють генералізовані шкірні висипання у пацієнтів із середнім або високим імунітетом до туберкульозу. Стан пацієнтів зазвичай задовільний, при цьому в них:

- позитивна туберкулінова шкірна проба;
- туберкульозне ураження внутрішніх органів або лімфовузлів;
- негативний результат мікроскопічного та культурального дослідження мазка на патогенні мікобактерії в уражених тканинах;
- ураження шкіри, які загоюються в стані ремісії або у процесі лікування туберкульозу.

Виділяють три типи туберкулідів: папуло-некротичний туберкульоз, індуративна еритема Базена, ліхеноїдна скрофулодерма.

Туберкуліди можна розділити на дві групи: істинні туберкуліди та факультативні туберкуліди. У виникненні першого типу туберкулідів *M. tuberculosis* відіграє визначальну роль в етіології захворювання, при факультативних туберкулідах мікобактерії можуть бути одним зі збудників захворювання. Раніше вважали, що всі ці стани є наслідком гіперчутливості до наявності антигенів мікобактерій у носія з раніше набутим імунітетом до туберкульозу; однак сьогодні є розуміння, що туберкульоз — не єдина причина більшості випадків захворювання. Папулонекротичний туберкульоз та міліарна скрофулодерма вважаються істинними туберкулідами, а індуративна еритема Базена — факультативним ту-

беркулідом. Незалежно від того, які патофізіологічні механізми спричинюють захворювання, було погоджено, що папуло-некротичний туберкульоз та ліхеноїдна скрофулодерма є істинними реакціями гіперчутливості, а не результатом місцевого інфікування туберкульозом шкіри. Підставою для цього твердження є таке спостереження: ці ураження не дають позитивного результату мазка або культурального дослідження, хоча ДНК мікобактерій може бути виявлена у біоптатах. Більше того, усі туберкуліди супроводжуються грануломатозним запаленням та певними ступенями некрозу та васкуліту. Це вказує на те, що такі ураження були спричинені вивільненням мікобактеріальних антигенів у місці супутньої інфекції або інфекції в анамнезі.

Папуло-некротичний туберкульоз шкіри

При папуло-некротичному туберкульозі шкіри висипання розташовуються розсіяно на гомілках, стегнах, обличчі, сідницях, розгинальних поверхнях верхніх кінцівок, переважно в ділянці суглобів. Дрібні, безболісні, червонуватого кольору з синюшним відтінком папули мають щільну консистенцію. Їх колір змінюється у міру регресу. Спочатку горбки мають колір нормальної шкіри або рожевий, потім набувають застійно-синюшного відтінку, по периферії є зона гіперпігментації. В центрі горбиків виникає некроз (жовтувато-біла ділянка, псевдопустула), який може сформувати невелику, досить глибоку круглу виразку, покриту буро-коричневою кіркою (рис. 61). Після загоєння елемента залишається «штампований» рубчик, який нагадує рубець після вітряної віспи, але менший.

Ліхеноїдна скрофулодерма

Ліхеноїдна скрофулодерма (лишай золотушних) є висипкою з численних маленьких безболісних твердих перифолікулярних папул, схожих на лишай, розташованих групами, або бляшок, які найчастіше уражають дітей або молодих людей. Висипання прогресує та зникає через кілька тижнів або місяців, не залишаючи рубців. Дослідження біоптату шкіри з гістологічним аналізом виявляє поверхневі, перифолікулярні епітеліоїдні гранульоми, що розміщуються довкола волосяних фолікулів та потових залоз без ознак некрозу. Зазвичай мікобактерії у біоптаті не виявляються, хоча шкірна туберкулінова проба часто є вираженою.

Індуративна еритема Базена

Індуративна еритема Базена — це туберкульоз-асоційований панікуліт, що проявляється численними болісними рецидивуючими вузловими

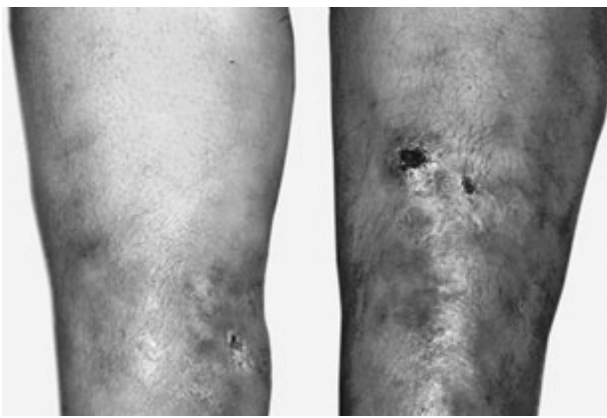


Рис. 62. Індуративна еритема Базена



Рис. 63. Туберкульозна виразка

Kannan S., Thakkar R., Dcruz Anil K. Tuberculosis masquerading as oral malignancy. Case Report // Indian J. Med. Paediat Oncol.— 2011.— Vol. 32, N 3.— P. 180—182.

потовщеннями, вкритими виразками, що частіше уражають нижні кінцівки у жінок (рис. 62).

Пацієнти з захворюваннями судин в анамнезі можуть бути більш схильні до появи уражень внаслідок переохолодження.

Ураження є хронічними; вони повільно загоюються або не загоюються взагалі; залишають атрофічні гіперпігментовані рубці. Діагноз виставляється у разі виявлення у гістологічному дослідженні трьох із чотирьох елементів: 1) септичний панікуліт; 2) некроз жирової тканини; 3) васкуліт маленьких або великих судин; 4) гранульоми. Мікобактерії у зразках виявляють рідко. Приблизно у 10 % випадків тест ампліфікації нуклеїнових кислот на *M. tuberculosis* може бути позитивним. Є припущення, що *M. bovis* та *M. marinum* також можуть викликати індуративну еритему Базена. Розглядаються також інші (немікобактеріальні) причини захворювання.

Лікування

Здійснюється за стандартним режимом.

ТУБЕРКУЛЬОЗ СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА

Вважається, що частка туберкульозу ротової порожнини становить 0,1—5 % від загальної захворюваності на туберкульоз. Останніми роками прояви туберкульозу в порожнині рота знову частішають — як наслідок дії багатьох факторів, серед яких головним є поява ВІЛ-інфекції. Туберкульоз ротової порожнини є причиною 1,33 % опортуністичних інфекцій, асоційованих з ВІЛ-інфекцією.

Захворювання може розвинути як у первинному, так і у вторинному періоді інфекції. За даними систематичного аналізу, серед опублікованих описів випадків туберкульозу ротової порожнини, що були підтверджені даними бактеріологічного та гістологічного аналізу, 17 % трапилися в дітей у віці від 1 до 13 років, які не були вакциновані БЦЖ при народженні.

Ураження туберкульозом ротової порожнини відбувається відносно рідко через низьку концентрацію мікобактерій у порожнині рота, завдяки очищаючій дії слини, порівняно незначну скупченість лімфоїдної тканини на поверхні язика й антагоністичну активність умовно-патогенних мікроорганізмів у ротовій порожнині. Втім, залучення легень призводить до збільшення концентрації мікобактерій туберкульозу в порожнині рота, тоді як порушення цілісності слизової оболонки порожнини рота через вживання тютюну, носіння травмуючих зубних протезів або погану гігієну порожнини рота призводить до автоінокуляції.

Найбільш поширеною локалізацією уражень є язик (32,4 %, при цьому туберкульоз язика був виявлений у 0,8 % захворювань язика в регіонах, ендемічних для туберкульозу), на другому місці за поширеністю — нижня щелепа (21,4 %). На м'якому піднебінні ураження локалізується в 8 % випадків. Локалізація інфекції на губах, слизовій оболонці щік та яснах описана відповідно у 9, 8 та 16 % випадків. Найрідше ушкодження локалізується на твердому піднебінні (5 % випадків).

Найчастіше туберкульозне ураження виявляється виразкуванням (55 %). Виразки частіше поодинокі, з індукованими, нечітко окресленими краями та твердим некротичним дном (58 %) або покриті сіруватим чи жовтуватим нальотом (42 %) (рис. 63).

Виразки можуть поєднуватися з утворенням кірок або папул та появою тріщин і зазвичай характеризуються безболісністю, локальним підвищенням температури, еластичністю та нерухомістю.

Дифузні ураження зустрічаються рідко і виявляються у вигляді гранульом на яснах, зливних ерозій або дифузних папул на слизовій оболонці

рота, що поширюються на одну або більше зон ротової порожнини. Описана макрохейлія. Щелепний остеомієліт найчастіше проявляється у вигляді інфільтрації з ознаками атипового оститу або захворювання навколорубних тканин з вертикальним руйнуванням кістки або деструктивним остеолізом, виділенням крові, ексудату або гною через синуси чи зубні лунки. В літературі описаний випадок виділення кісткових спікул через ясна. Після загоєння виразок залишаються глибокі рубці, що деформують губу. При виразковому ураженні верхньої губи утворюється типовий клиноподібний дефект, рубець стягує та деформує бокові частини губи (рис. 64), спотворюється вимова, утруднюється вживання їжі. При ураженні обох губ може виникнути мікростома.

Ураження зазвичай безболісні, проте хворі можуть скаржитися на біль, що частіше виникає під час вживання їжі, утруднення мовлення, слинотечу, неприємний запах та кровотечу з рота.

Слід зазначити, що у більшості хворих на туберкульоз легень із бактеріовиділенням мікрофлора порожнини рота змінена, у змивах із ротової порожнини, мазках з ротової порожнини і язика практично не знаходять компонентів нормальної мікрофлори, втім, частота виявлення *M. tuberculosis* у біологічному матеріалі становить до 75,0% навіть за відсутності специфічних туберкульозних уражень ротової порожнини. У більшості хворих на туберкульоз легень виявляється такий симптомокомплекс ураження порожнини рота:

1. Значна поширеність та інтенсивність карієсу. Локалізація каріозного процесу в пришийкових ділянках зуба та множинний характер патології, висока частота ускладнень.
2. Низький рівень гігієни порожнини рота.
3. Хронічний перебіг, часта генералізація захворювань тканин пародонта.
4. Хронічний катаральний та гіпертрофічний гінгівіт.



Рис. 64. Деформація правого боку рота

Chauhan V., Mahesh D.M., Panda P. et al. Tuberculosis Cutis Orificialis (TBCO): A Rare Manifestation of Tuberculosis // Assoc. Physicians India.— 2012.— Vol. 60.— P. 126—127.

5. Поєднання уражень слизової оболонки порожнини рота з патологічними змінами губ, щік, слизової кутів рота та альвеолярного відростка.
6. Значна пастозність слизової оболонки щік та блідість слизової оболонки порожнини рота.
7. Прояви геморагічного синдрому у вигляді петехій.
8. Поєднання лейкоплакії та запальних процесів слизової оболонки порожнини рота.
9. Хронічний кандидоз, переважно гіперпластична та атрофічна форми.
10. Десквамативний глосит та складчастість язика.
11. Поєднання проявів екзофоліативного та ангулярного хейлітів (рис. 65).

Діагностика

Діагностика заснована на виявленні *M. tuberculosis* та специфічної гранульоми у біопсійному матеріалі. Слід зазначити, що з огляду на поширену погану гігієну порожнини рота в ослаблених хворих із поширеним туберкульозом легень, ураження слизової оболонки рота та губ (тубер-



Рис. 65. Ангулярний хейліт (1), гіпертрофія і блідість ясен (2), лейкоплакія (3)

Фото надані Л.Г. Єрмаковою.

	Ознака виявлена	Ознака не виявлена	
Прогностична цінність позитивного результату	Ознака є → Істинно позитивний результат	Хибнонегативний результат ←	Чутливість
Специфічність	Ознаки немає → Хибнопозитивний результат	Істинно негативний результат ←	Прогностична цінність негативного результату

Рис. 66. «Чотирипільна таблиця», що ілюструє клінічне значення показників інформативності

кульоз природних отворів) потребують диференційної діагностики із афтозним стоматитом та неспецифічними запальними ураженнями ротової порожнини. Оскільки лікування туберкульозу ротової порожнини зазвичай не потребує додаткових втручань порівняно з туберкульозом легень, у більшості випадків, за виявлення легеневого туберкульозу, лікування призначається без гістологічного підтвердження діагнозу. Втім, якщо ураження не розсмоктується протягом перших тижнів лікування, слід все ж таки провести гістологічне дослідження з метою виключення злоякісних новоутворень, що можуть мати подібний зовнішній вигляд або поєднуватись із туберкульозом ротової порожнини.

Лікування

Здійснюється за стандартним режимом.

ДОДАТКИ

Додаток 1

Головні визначення доказової медицини

Метааналіз:

1. Визначення Міжнародної асоціації епідеміологів: «об'єднання результатів різних досліджень... яке складається з якісного компонента (наприклад, використання таких заздалегідь визначених критеріїв включення в аналіз, як повнота даних, відсутність явних недоліків в організації дослідження тощо) і кількісного компонента (статистична обробка наявних даних)».
2. I. Chalmers і D.G. Altman* «Систематичні огляди»: метааналіз визначено як «якісний систематичний огляд літератури... або... кількісний синтез первинних даних з метою отримання сумарних статистичних показників».

Ризик — ймовірність виникнення несприятливого результату, набирає значення в інтервалі від 0 (ризик відсутній) до 1 (несприятливий резуль-

тат настане обов'язково), зазвичай виражається у відсотках.

Відносний ризик (ВР) — відношення частоти події в тій частині вибірки, де фактор діє, до частоти в частині вибірки, де фактор не діє.

95% довірчий інтервал (95% ДІ) — граничні значення статистичної величини, яка з імовірністю 95% перебуватиме в цьому інтервалі при вибірці більшого обсягу.

Показники інформативності діагностичних методів (рис. 66):

- Чутливість — здатність діагностичного методу давати правильний результат, який визначається як частка істинно позитивних результатів серед усіх проведених тестів.
- Специфічність — здатність діагностичного методу не давати за відсутності захворювання хибнопозитивних результатів, який визначається як частка істинно негативних результатів серед осіб, у яких немає захворювання, в групі досліджуваних.
- Прогностична цінність позитивного результату — ймовірність захворювання за позитивного результату діагностичного дослідження.
- Прогностична цінність негативного результату — ймовірність відсутності захворювання за негативного результату діагностичного дослідження.

Додаток 2

Алгоритм ведення хворих на ТБ залежно від типу випадку туберкульозу на момент встановлення діагнозу**

Категорії хворих на туберкульоз

До 1-ї категорії належать хворі на вперше діагностований ТБ різних локалізацій із бактеріовиділенням (ВДТБ МБТ(+)), а також хворі з іншими (тяжкими) формами захворювання різних локалізацій без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ(-)): міліарним, дисемінованим ТБ, деструктивним легенеvim ТБ (при поодиноких

* Systematic Review. I. Chalmers and D. G. Altman (eds), BMJ Publishing Group, London, 1995, 117 p.

** Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз.

Випадок ТБ згідно з анамнезом попереднього лікування	Результат мікроскопії мазка	Категорія	Обсяг мікробіологічного обстеження	Режим лікування
ВДТБ НЛТБ РТБ ЛПП ІТБ	КСБ(+)	1, 2	<p>Обов'язково: Посів на рідке середовище (1 зразок) та посів на щільне середовище (1 зразок)</p> <p>Рекомендовано: Молекулярно-генетичні тести. ТМЧ до препаратів І ряду на рідке середовище. У разі посіву на рідке середовище мокротиння від хворих, що мають результат «Риф+», проводити одразу визначення ТМЧ до І ряду, аміноглікозидів (амікацин/канаміцин) та фторхінолонів (левофлоксацин). ТМЧ до препаратів ІІ ряду у разі визначення резистентності до рифампіцину або МРТБ. Посів на щільне середовище (2 зразки) з одно-разовим проведенням ТМЧ в разі відсутності можливості проведення дослідження на рідке середовище</p>	<p>4-компонентний для 1, 2 кат. У разі «Риф+» за умови посіву мокротиння на рідке середовище стандартизований режим за 4 кат. до отримання ТМЧ (макс. 1,5 міс) Обов'язково хворим із високим ризиком МРТБ: • діти 0–17 років; • ВІЛ-інфіковані; • контакти МРТБ (емпіричний режим за ТМЧ-джерела); • НЛ-2 (з поточної когорти). Далі за результатами ТМЧ (не пізніше 1–1,5 міс): • перехід у 4 кат. • залишається в 1, 2 кат. У разі «Риф+» за відсутності росту культури або при моно-, полірезистентності до будь-яких препаратів І ряду пацієнт залишається у 4 кат.</p>
ВДТБ НЛТБ ЛПП ІТБ	КСБ(–)	1–3	<p>Обов'язково: Посів на рідке середовище (1 зразок) і посів на щільне середовище (1 зразок) з ТМЧ до препаратів І ряду на рідке середовище, ТМЧ до препаратів ІІ ряду в разі визначення стійкості до рифампіцину або МРТБ. Посів на щільне середовище (2 зразки) з одно-разовим проведенням ТМЧ у разі відсутності можливості проведення дослідження на рідке середовище.</p> <p>Рекомендовано: Молекулярно-генетичні тести</p> <p>У разі «Риф+»: див. вище (як для КСБ(+))</p>	<p>4-компонентний для 1, 2, 3 кат. У разі «Риф+»: див. вище (як для КСБ(+))</p>
Риф-ТБ МРТБ РРТБ	КСБ(+)	4.1. 4.2.	ТМЧ до препаратів ІІ ряду при встановленні резистентності до рифампіцину або МРТБ на рідке або щільне середовище	Індивідуальні режими за 4 кат.
Полі-, моно-резистентний ТБ (який потребує лікування понад 12 міс)	КСБ(+)	4.3.		Індивідуальні режими для полі-, монорезистентного туберкульозу

порожнинах понад 3 см або за наявності більше 3 порожнин меншого розміру); менінгітом, казеозною пневмонією, туберкульозним перикардитом, перитонітом, ТБ кишечника, ТБ хребта з неврологічними ускладненнями, уrogenітальним ТБ; ТБ внутрішньогрудних лімфовузлів з ураженням більше 2 груп з одного боку або 2 і більше груп з обох боків.

У випадку, коли ВДТБ з МБТ(+) або МБТ(-) має підтверджений контакт із хворим зі встановленим діагнозом МРТБ (високий рівень ризику МРТБ), такий випадок реєструється до 1 кат. (з метою реєстрації нового випадку захворювання) та одразу ж закривається з результатом лікування «невдача лікування, переведення до 4 кат.». Потім проводиться реєстрація випадку за кат. 4, і до моменту отримання ТМЧ МБТ (на рідке середовище або результатів щодо стійкості до рифампіцину, отриманих за допомогою молекулярно-генетичного тесту) лікується за режимом 4 кат. згідно з ТМЧ джерела (максимум 1–1,5 міс).

Якщо МРТБ не підтверджується (культура позитивна, резистентність не виявлено) відповідно до рішення ЦЛКК ХРТБ хворий продовжує лікування за схемою 4 кат.

У разі підтвердження МРТБ або негативної культури, або коли не вдалося отримати результат культурального дослідження — хворі продовжують розпочате лікування у 4 кат. згідно з ТМЧ джерела або отриманими результатами ТМЧ. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мультирезистентності, тому мають бути в першу чергу продіагностовані за допомогою проведення ТМЧ МБТ (культуральним на рідке середовище, молекулярно-генетичним методами).

До 2-ї категорії належать будь-які випадки раніше лікованого легеневого і позалегенового ТБ, що реєструють для повторного лікування: рецидив ТБ різної локалізації (РТБ+/-); пацієнти, які лікуються після невдалого попереднього лікування (НЛТБ з МБТ+), та пацієнти, які відновили лікування після того, як вони вважалися такими, що вибули з-під нагляду (ЛПП з МБТ+), інший (ІТБ з МБТ+/-).

У випадку, коли раніше лікований хворий з МБТ+ має високий ризик МРТБ (поточна невдача лікування за 2 кат. за мазком/культурою), а молекулярно-генетичні методи дослідження щодо визначення стійкості до рифампіцину недоступні, такий випадок залишається у 2 кат., і до моменту отримання ТМЧ МБТ лікується за стандартами 2 кат. Такий хворий має бути ізольований від інших хворих зі з'ясованою резистентністю. За відсутності МРТБ залишається у 2 кат. та продовжує режим лікування за

2 кат., або перереєстровується у 4 кат. (у разі виявлення профілю полірезистентності, яка потребує лікування комбінацією ПТП I та II ряду більше 12 міс за індивідуальними схемами). У разі підтвердження МРТБ — перереєстровується у 4 кат. та продовжує лікування за режимом 4 кат. згідно з отриманими результатами ТМЧ. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мультирезистентності, тому мають бути в першу чергу продіагностовані за допомогою культурального дослідження на рідкому середовищі та молекулярно-генетичними методами.

У разі, коли РТБ з МБТ(+) або МБТ(-) має підтверджений контакт із хворим зі встановленим діагнозом МРТБ (високий рівень ризику МРТБ), такий випадок реєструється до 2 кат. (з метою реєстрації нового випадку захворювання) та одразу ж закривається з результатом лікування «невдача лікування, переведення до 4 кат.». Потім проводиться реєстрація випадку за кат. 4, і до моменту отримання ТМЧ МБТ (на рідке середовище або результатів щодо стійкості до рифампіцину, отриманих за допомогою молекулярно-генетичного тесту) лікується за режимом 4 кат. згідно з ТМЧ джерела (максимум 1–1,5 міс).

Примітка. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, на тимчасовий стандартизований режим лікування за 4 (МРТБ) кат. переводяться лише хворі з високим ризиком МРТБ, які мають результат «Риф+» за даними молекулярно-генетичних методів. Тому вони мають бути обов'язково обстежені за допомогою такого методу діагностики.

У разі встановлення клініко-рентгенологічної «невдачі лікування» за 2 кат. (тобто у раніше лікованого хворого з непідтвердженим останнім випадком туберкульозу) стандартизований режим лікування за 4 (МРТБ) кат. не призначається. У такому разі вживаються усі можливі заходи для виключення іншої етіології поточного захворювання, отримання діагностичного матеріалу (ендо-, торако/плевроскопічні, хірургічні методи, біопсія тощо) для поглибленого мікробіологічного дослідження або виключаються інші можливі причини невдачі (неадекватність добо-вих доз, порушення призначеного режиму лікування, недотримання ДОТ тощо). Винятком із цього алгоритму можуть бути хворі на ТБ/ВІЛ коінфекцію з невдачею лікування 1 курсу та тільки за рішенням обласної ЦЛКК ХРТБ.

До 3-ї категорії належать хворі з новими випадками (ВДТБ) без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ-), яких не зараховано до 1 кат.

У випадку, коли ВДТБ за МБТ- має підтверджений тісний контакт із хворим зі встановленим

діагнозом МРТБ (високий рівень ризику МРТБ), такий хворий має бути негайно обстежений за допомогою молекулярно-генетичних методів дослідження. У разі позитивного результату дослідження без виявлення стійкості до рифампіцину такий хворий лікується в рамках 1 кат. з обов'язковою корекцією лікування у разі отримання даних щодо наявності хіміорезистентних форм ТБ після отримання даних ТМЧ МБТ. У разі отримання результату «Риф+» такий хворий за рішенням ЦЛКК ХРТБ має бути переведений на лікування за стандартною схемою 4 кат. з корекцією лікування після отримання даних ТМЧ на рідкому або щільному середовищі.

До 4-ї категорії належать хворі на МРТБ, РРТБ, Риф-ТБ та хворі з підтвердженими випадками ХРТБ, які згідно з профілем резистентності потребують лікування тривалістю понад 12 міс.

Не реєструються до 4 кат. випадки МРТБ, коли результат ТМЧ отриманий після смерті хворого. Такі випадки закриваються в межах категорії, в якій хворий отримував лікування (1, 2 чи 3 кат.) з результатом «помер».

У зв'язку із включенням до 4 кат. різних категорій хворих, які будуть отримувати різні індивідуальні режими хіміотерапії (згідно з ТМЧ МБТ) або тільки паліативне лікування, з метою забезпечення коректності та прозорості розрахунків потреби у ПТП II ряду, а також епідеміологічних показників щодо поширення зазначених форм ТБ, 4 кат. розділено на підкатегорії, у тому числі:

- випадки МРТБ, що підтверджені ТМЧ;
- випадки ризику МРТБ, які за рішенням ЦЛКК ХРТБ зареєстровані до 4 кат.: хворі які мали підтверджений контакт із хворим на МРТБ (у тому числі, ті, в яких відсутній ріст культури); ВІЛ-інфіковані хворі, які мали невдачу лікування 1 курсу (у тому числі, ті, в яких відсутній ріст культури);
- випадки ТБ із розширеною резистентністю МБТ до ПТП за результатами ТМЧ МБТ (РРТБ);
- випадки ХРТБ (випадки полірезистентності до ізоніазиду), які згідно з профілем резистентності потребують лікування тривалістю більше 12 міс;
- випадки рифампіцинрезистентного туберкульозу (Риф-ТБ), підтвердженого за допо-

могою молекулярно-генетичних або бактеріологічних методів;

- випадки ХРТБ для хворих, яким призначення протитуберкульозного лікування не рекомендоване (тяжкі побічні реакції, тяжка супутня патологія, призначене паліативне лікування, доведена неприхильність тощо).

У разі Риф-позитивного тесту, отриманого за допомогою молекулярно-генетичних методів за відсутності росту культури або при моно-, полірезистентності до будь-яких препаратів I ряду, пацієнт залишається у 4 кат.

У разі зміни в процесі лікування підкатегорій з різних причин (зміна профілю резистентності за ТМЧ МБТ, переведення на паліативне лікування, або, навпаки, основний діагноз не змінюється, але зазнає змін його визначення: після запису нової підкатегорії лікування у дужках вписується дата її зміни. Якщо підкатегорія не змінюється, дата у дужках не ставиться.

Примітка. Хворі, які до виходу чинного УКПМД спостерігалися у 4 кат. як ХРТБ, підлягають перереєстрації за результатами проведеної ревізії та обстеження з дотриманням такого Алгоритму:

- перереєстрація до 5.1 кат. (для спостереження) — за відсутності бактеріовиділення та стабільної рентгенкартини (продуктивні вогнища, циротичні зміни, стабільні порожнини розпаду, стабільні туберкуломи) протягом останніх 2 обстежень з інтервалом не менше 1 міс;
- перереєстрація до 2 кат. (для лікування) — хворі з бактеріовиділенням із чутливим та ХРТБ, який потребує схемного лікування тривалістю не більше 12 міс (розділ 4.5.10.), якщо вони не мають інших показань до паліативного лікування. У разі відмови від лікування або порушенні його режиму такі хворі залучаються до лікування за рішенням суду у встановленому законодавством порядку.
- перереєстрація до 4 кат. — хворі з хіміорезистентним ТБ, який передбачає схемне лікування тривалістю понад 12 міс. У разі відмови від лікування або порушенні його режиму такі хворі (за рішенням ЦЛКК ХРТБ) залучаються до лікування за рішенням суду.

Додаток 3

Алгоритм для ведення тяжких хворих з ВІЛ-інфекцією і підозрою на туберкульоз*



¹ Хворий вважається тяжким за наявності таких небезпечних ознак: частота дихання > 30 за хв, температура > 39 °С, пульс > > 120 уд./хв і нездатність йти без сторонньої допомоги.

² У людей з невідомим ВІЛ-статусом тестування на ВІЛ проводиться відповідно до національних рекомендацій. В умовах високої поширеності ВІЛ-інфекції тяжких хворих необхідно обов'язково відразу ж обстежити за допомогою молекулярно-генетичного методу, незалежно від ВІЛ-статусу.

³ Підозрою на ТБ у дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, вважається наявність у дорослого або підлітка будь-якого з таких симптомів: кашель, лихоманка, втрата маси тіла або пітливість у нічний час. Імовірним випадком ТБ у дітей, які живуть з ВІЛ, вважається наявність у дитини

будь-якого з таких симптомів (погане набирання ваги, лихоманка, кашель) або контакт із хворим ТБ в анамнезі.

⁴ Першочергова увага має бути приділена підтримуючій терапії для збереження життя хворого – наприклад, киснева терапія і парентеральні антибіотики. Якщо таке лікування проводити неможливо, хворого потрібно негайно направити до медичного закладу більш високого рівня, а не витратити час на додаткові діагностичні дослідження. Використання антибіотиків широкого спектра дії (крім фторхінолонів).

⁵ Усі люди з ТБ і ВІЛ-інфекцією мають отримувати АРТ незалежно від кількості лімфоцитів CD4. Спочатку слід розпочинати лікування ТБ, потім протягом перших 8 тиж після початку

* Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД.

протитуберкульозного лікування необхідно розпочати АРТ (див. Клінічний протокол з антиретровірусної терапії).

⁶ Оцінка для прийняття рішення про проведення АРТ включає визначення стадії ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ та/або визначення кількості лімфоцитів CD4, щоб встановити доцільність призначення АРТ (див. Клінічний протокол з антиретровірусної терапії).

⁷ Обстеження на ТБ включає рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, бактеріологічне дослідження мокротиння, дослідження пунктату лімфатичного вузла для бактеріоскопічного і культурального виявлення кислотостійких бактерій, УЗД органів черевної порожнини. При диференційній діагностиці у хворих з негативним молекулярно-генетичним тестом, але наявністю кислотостійких бактерій у мокроті або пробі іншого матеріалу подумайте про атипіві мікобактерії.

⁸ Якщо буде прийняте рішення про призначення емпіричної ТБ-терапії, хворий має бути зареєстрований як хворий на ТБ без бактеріологічного підтвердження (1 кат.) і має бути проведений повний курс терапії (2 HRZE 4 HRE).

Додаток 4

Загальні підходи до лікування ТБ/ВІЛ*

- Лікування хворих на ТБ/ВІЛ розпочинають із призначення протитуберкульозної терапії.
- Лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів проводиться за тими ж схемами та тривалістю, що і у ВІЛ-негативних пацієнтів.
- Якщо пацієнт вже отримує АРТ, її продовжують, а за необхідності проводять корекцію лікування з урахуванням особливих ситуацій (сумісності АРВ та АМБ препаратів і препаратів ЗПТ).
- Призначення АРТ усім хворим на ТБ/ВІЛ здійснюється незалежно від кількості CD4-клітин і підвищує ефективність лікування цих хворих.
- Профілактичне лікування ко-тримоксазолом усім хворим на ТБ/ВІЛ здійснюється незалежно від кількості CD4-клітин.
- Після завершення основного курсу АМБТ протирецидивне профілактичне лікування застосовується тільки:
 - у разі необхідності призначення АРТ пацієнтам із вираженим імунодефіцитом;
 - при захворюванні на ВІЛ-інфекцію після вилікування ТБ.

* Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД.