

ТУБЕРКУЛЬОЗ: ДЕВ'ЯТЬ ЗАПИТАНЬ, ЯКІ ЧАСТО ЗАДАЮТЬ ЛІКАРІ

Tuberculosis: nine questions physicians often ask
S. Vossough, L. B. Reichman
Consultant, 1997; 3: 595—600

*Оскільки туберкульоз знову став актуальною проблемою, дуже важливо застосовувати діагностичні можливості проби Манту для скринінгового обстеження пацієнтів з групи ризику. Причиною хибнонегативної реакції може бути те, що проба проведена надто рано після інфікування пацієнта *Mycobacterium tuberculosis*: для виникнення імунної відповіді потрібно від 2 до 10 тижнів. За наявності показів до лікування загальноприйнятною є терапевтична схема із 4 препаратів; трьох препаратів буває достатньо у випадках, коли резистентність мікобактерій до них є малоймовірною. Обстеження дорослих пацієнтів перед початком терапії повинно включати визначення активності печінкових ферментів, вмісту у крові білірубину, креатиніну та сечовини, кількості еритроцитів та тромбоцитів. Якщо одним з препаратів є піразинамід, слід визначити рівень сечової кислоти у сироватці крові. Визначення гостроти зору необхідне перед призначенням етамбутолу. Пацієнтів вважають незаразними, якщо вони одержували адекватну терапію щонайменше 2-3 тижні, під час лікування спостерігають позитивну клінічну динаміку та отримано щонайменше три послідовні негативні результати мазка харкотиння, зібраного у різні дні.*

Туберкульоз знову набув значення національної проблеми. Протягом 1985-1993 років захворюваність зросла на 14%*. Як вважають, у США кількість осіб, інфікованих *Mycobacterium tuberculosis*, сягає 10-15 мільйонів. Щороку до цієї когорти долучаються нові інфіковані із реальним ризиком активізації захворювання.

Ця стаття присвячена відповіді на запитання про туберкульоз, які найчастіше задають лікарі. Вони охоплюють проблеми скринінгу, лікування туберкульозу в еру резистентності мікобактерій до багатьох препаратів та виявлення побічних наслідків терапії.

1. Що є показом для скринінгового обстеження?

У пацієнтів високого ризику пробу Манту треба вважати одним з компонентів рутинного обстеження. Групи, у яких слід проводити скринінг, такі:

- ВІЛ-інфіковані або група високого ризику наявності цієї інфекції.
- Люди, що були у тісному контакті із хворими на відкритий туберкульоз.
- Пацієнти, що мають певні захворювання і стани.
- Ін'єкційні наркомани.
- Приїжджі, що народилися у регіонах з високою захворюваністю на туберкульоз.
- Групи із низьким рівнем життя та медичного обслуговування, у т.ч. расові та етнічні групи високого ризику.
- Пацієнти з будинків престарілих.

* В Україні за останні 5 років захворюваність на туберкульоз зросла на 20%.

— Особи, у яких результати флюорографії грудної клітки наводять на думку про перенесений у минулому туберкульоз.

— Пацієнти з місцевостей, де є висока частота інфікування.

Стани (крім наявності ВІЛ-інфекції), при яких відзначається підвищений ризик активного туберкульозу, включають діабет, тривалий прийом кортикостероїдів, імуносупресорну терапію, деякі гематологічні та ретикулоендотеліальні захворювання, ниркову недостатність у термінальній стадії.

Найпоширенішим методом скринінгу туберкульозної інфекції є туберкулінова шкірна проба Манту.

2. Коли реакцію на пробу Манту вважати позитивною?

Результати реакції на пробу Манту слід читати через 48-72 год. після ін'єкції. Якщо пацієнт не звернувся вчасно, результат проби можна оцінити протягом тижня від дня її проведення. Проте якщо пацієнт приходить на контрольний огляд пізніше 72 годин і проба видається негативною, її слід повторити.

Інтерпретація результатів шкірної проби вимагає певної підготовки (таблиця 1). Результати одного з недавніх досліджень засвідчили, що самі пацієнти, як звичайно, інтерпретують свою шкірну реакцію неправильно.

Рішення розпочати профілактичне лікування ізоніазидом ґрунтується на результатах шкірної туберкулінової проби, наявності факторів ризику та віку пацієнта.

3. Через який час після зараження розвивається позитивна шкірна реакція?

Якщо пробу Манту проводять надто рано після інфікування, вона може бути у ряді випадків хибнонегативною. Загалом, формування імунної відповіді триває 2-10 тижнів від часу потрапляння мікобактерій в організм людини. При недавньому контакті з джерелом інфекції та негативній шкірній пробі її слід повторити через 10 тижнів після ймовірного інфікування.

4. Що є критерієм заразності хворих на туберкульоз?

Туберкульоз поширюється повітряно-краплинним шляхом. Зараження відбувається при вдиханні часточок, які виділяють хворі у контагіозний період.

Вважають, що інфіковані особи, у яких немає активної форми захворювання, не є контагіозними. Хвороба переходить в активну форму, якщо мікобактерії долають імунні сили організму та починають розмножуватися. Це може статися як через дуже малий проміжок часу після інфікування, так і через десятки років.

У США активна форма захворювання розвивається приблизно у 10% інфікованих. У переважній більшості випадків це легеневий туберкульоз, проте трапляються і екстрапульмональні варіанти хвороби.

Загалом вважають, що хворі не є заразними за таких умов:

- проведено адекватну терапію тривалістю принаймні 2-3 тижні;
- спостерігається позитивна динаміка симптомів під впливом лікування;
- одержано три послідовні негативні результати дослідження мазків харкотиння, зібраного в різні дні.

Таблиця 1. Інтерпретація результатів проби Манту

<p>Результат вважають позитивним при утворенні інфільтрату діаметром 5 мм та більше у таких групах пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> — особи, у котрих підтверджено ВІЛ-інфікованість або є вагомі підстави її запідозрити; — тісний контакт із хворими на відкриту форму туберкульозу; — пацієнти, у котрих результати рентгенологічного обстеження грудної клітки дають підставу запідозрити туберкульоз у минулому; — ін'єкційні наркомани, не обстежені на ВІЛ-інфікованість.
<p>Результат вважають позитивним при утворенні інфільтрату діаметром 10 мм та більше у таких групах пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> — особи із деякими захворюваннями та станами (ВІЛ-неінфіковані): діабет, тривале приймання кортикостероїдів, імуносупресивна терапія, деякі гематологічні захворювання, термінальна стадія ниркової недостатності; — ВІЛ-неінфіковані ін'єкційні наркомани; — приїжджі, що народилися у регіонах з високою захворюваністю на туберкульоз; — групи із низьким рівнем життя та медичного обслуговування, у т.ч. расові та етнічні групи високого ризику; — пацієнти з будинків престарілих; — групи з високою частотою інфікування (наприклад, сезонні робітники або бездомні).
<p>Результат вважають позитивним при утворенні інфільтрату діаметром 15 мм та більше у таких групах пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> — усі, хто не належить до вже згаданих категорій.

5. У чому полягає сучасний підхід до лікування туберкульозу?

Через можливість існування резистентних штамів мікобактерій рекомендують розпочинати лікування туберкульозу за схемою, яка складається із 4 препаратів: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та етамбутол або стрептоміцин. Лише таким чином можна уникнути призначення неадекватної монотерапії, до якої збудник захворювання резистентний.

При підтвердженні чутливості мікобактерій до ізоніазиду та рифампіцину слід продовжити лікування цими препаратами ще 4 місяці після двомісячного початкового курсу. Застосування при початковій терапії трьох препаратів (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол) можливе у випадках, коли резистентність мікобактерій до них є малоюмовірною.

6. Які препарати слід обрати при резистентності мікобактерій?

При виявленні резистентності мікобактерій до ізоніазиду слід відмінити цей препарат та продовжувати лікування трьома іншими тривалістю до 6 місяців. Якщо у початкову схему не входив піразинамід, потрібно призначити рифампіцин та етамбутол на 12 місяців.

При полірезистентності мікобактерій (їх нечутливості принаймні до ізоніазиду та рифампіцину) виникає ряд принципових труднощів. На жаль, даних про ефективність окремих препаратів та доцільну тривалість курсу лікування у цих випадках у літературі не знаходимо. Ситуація погіршується ще й тим, що при резистентності мікобактерій до ізоніазиду та рифампіцину вони нечутливі і до інших препаратів першого ряду.

Загалом, у цих випадках доцільно призначити відразу три препарати, до яких мікроб чутливий. Такої схеми слід дотримуватись до одержання негативних результатів посіву, після чого призначають два препарати щонайменше на 12 місяців. Якщо практичний лікар не має досвіду лікування резистентного туберкульозу, йому слід проконсультуватись у вузького спеціаліста.

7. Які є покази для приймання ліків під контролем медичного персоналу?

Непунктуальне приймання хворими ліків є складною проблемою контролю ситуації з туберкульозом. Принаймні 25% хворих, які одержують етіотропну терапію, не дотримуються рекомендованого їм 12-місячного курсу лікування. Одним із шляхів досягнення ефективності терапії є режим приймання ліків під контролем, що вже стало еталоном опіки над такими хворими у США.

Сутністю режиму є те, що приймання пацієнтом кожної дози ліків відбувається у присутності працівника служби охорони здоров'я. У більшості департаментів введено посаду медсестри, завданням якої є допомогти хворим дотримуватись режиму приймання протитуберкульозних препаратів.

8. Коли доцільно застосовувати комбінації стандартних доз протитуберкульозних препаратів?

FDA (адміністрація контролю за якістю їжі та ліків США) дала ліцензію на комбінації стандартних доз ізоніазиду та рифампіцину, ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду. Якщо хворий приймає ліки самостійно, призначення капсул або таблеток, що містять усі необхідні препарати, є найбільш зручним. Це полегшує пацієнту завдання та дає змогу уникнути неадекватної монотерапії, коли хворий за своєю ініціативою приймає лише один з призначених препаратів.

9. Як часто треба проводити обстеження для виявлення побічної дії препаратів?

Хворих, які одержують профілактичне лікування ізоніазидом, треба один раз на місяць ретельно опитувати для виявлення можливого при застосуванні цього препарату ураження печінки та інших побічних дій (табл. 2). При цьому можуть спостерігатися анорексія, блювання, жовтяниця, висипка, парестезії кінцівок, втома, слабкість, гарячка тривалістю більше, ніж три дні, та/або напруження черевної стінки. При появі хоча б одного із цих симптомів необхідно провести біохімічні дослідження для виявлення гепатиту. Підвищення рівня трансаміназ у 5 разів понад верхню межу норми є вагомим аргументом для відміни препарату.

У дорослих, що одержують протитуберкульозну терапію, потрібно періодично визначати активність печінкових ферментів, рівень білірубину, креатиніну або сечовини, а також кількість клітин крові та тромбоцитів. Якщо одним із призначених

Таблиця 2. Побічна дія протитуберкульозних препаратів

Препарат	Побічні дії/взаємодії	Рекомендації щодо виявлення*
Ізоніазид	Гепатит (нудота, блювання, анорексія), жовтяниця, висипка на шкірі, периферична нейропатія, постійне відчуття втоми, слабкість, гарячка без вагомих причин довше 3 днів; взаємодія з препаратами: фенітоїн	Щомісяця прицільно зібрати анамнез; при виявленні симптомів гепатиту провести відповідні біохімічні тести
Рифампіцин	Шлунково-кишкові розлади, свербіння шкіри, висипка, тромбоцитопенія; взаємодія з препаратами: антикоагулянти, кортикостероїди, оральні контрацептиви, препарати сульфонілсечовини, теофілін, протисудомні препарати, серцеві глікозиди, кетоконазол, циклоспорин, хінідин, дапсон, наркотики, метадон, анальгетики, барбітурати, діазепам, верапаміл, бета-блокатори, клофібрат, прогестини, дизопірамід, мексилетин, хлорамфенікол	Прицільно зібрати анамнез раз у місяць; при виявленні симптомів гепатиту провести відповідні біохімічні тести
Піразинамід	Гепатотоксичність, гіперурикемія, артралгія	Визначення вмісту сечової кислоти у сироватці крові
Етамбутол	Неврит зорового нерва	Дослідження гостроти зору та сприйняття червоного і зеленого кольорів
Стрептоміцин	Ототоксичність, нефротоксичність, збільшення частоти випадків нейротоксичності у хворих із порушенням функції нирок; слід уникати призначення препарату одночасно з неоміцином, канаміцином, гентаміцином, тобраміцином, цефалоридином, пароміцином, віоміцином, поліміксином В, колістином, циклоспорином	Аудіограма на початку лікування, надалі — щомісяця; ниркові проби на початку лікування (при їх відхиленні від норми — повторні обстеження у процесі лікування)

* Перед призначенням лікування визначити активність печінкових ферментів, рівень білірубіну, креатиніну, залишкового азоту, кількість еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів у всіх дорослих пацієнтів

препаратів є піразинамід, слід дослідити рівень сечової кислоти у сироватці крові. При лікуванні етамбутолом періодично визначають гостроту зору.

Пацієнтів слід обстежувати принаймні раз у місяць протягом усього курсу лікування. Потрібно цілеспрямовано опитувати хворих для виявлення перших ознак побічної дії препаратів, навіть якщо вони очевидні. Пацієнт повинен переконатися, що небажані наслідки приймання ліків, які виникли у нього, є одними з найпоширеніших реакцій на призначені йому медикаменти. При появі цих симптомів йому слід негайно сповістити лікаря та звернутися для проведення належних лабораторних досліджень.

Поетапна інструкція для проведення шкірної туберкулінової проби Манту

1. Введіть кінчик короткої, під тупим кутом зрізаної голки 27-го калібру, під'єднаної до каліброваного туберкулінового шприца, що містить 0,1 мл очищеного туберкуліну (5 туберкулінових одиниць), у шкіру розгинальної поверхні передпліччя.
2. Піднявши шкіру кінчиком голки, намагайтесь при просовуванні голки дотримуватись якнайменшого кута між нею та поверхнею шкіри. Стежте, щоб при ін'єкції речовина не проникла в підшкірну клітковину.
3. При введенні туберкуліну повинна утворитись папула діаметром 6-10 мм. Якщо з'явилися точкові крововиливи або виступила кров, проведіть пробу на другій руці.
4. Через 48-72 години встановіть кулькову ручку на 2-3 см латеральніше від краю інфільтрату перпендикулярно поздовжній осі передпліччя. Проведіть лінію у напрямку до центру папули, легко натискаючи на шкіру. Кінчик ручки зупиниться на краю інфільтрату.
5. Повторіть цю ж процедуру з протилежного боку.
6. Виміряйте у міліметрах і занотуйте віддаль між двома внутрішніми кінцями ліній.

Особливості позалегеневого туберкульозу

При туберкульозі найчастіше уражуються легені; приблизно 85% пацієнтів з туберкульозом мають патологію легень. Проте, як звичайно, туберкульоз є системним захворюванням і може викликати випіт у плевральну порожнину або ураження позалегеневої локалізації, особливо у літніх пацієнтів і хворих зі скомпрометованою імунною системою. Приблизно 20% пацієнтів, у яких переважає туберкульоз позалегеневої локалізації, мають вік понад 65 років. Найчастішими формами позалегеневого туберкульозу є ураження плеври та лімфатичних судин, разом вони складають приблизно 54% випадків.

Туберкульоз плеври. Виникає, як звичайно, у межах 7 місяців від первинного інфікування. У пацієнтів з туберкульозним ураженням плеври ознаки переважно є гострими і можуть імітувати бактеріальну пневмонію. Плевральна рідина має ексудативний характер.

Туберкульоз лімфатичної системи. Туберкульозний лімфаденіт є найчастішою формою позалегеневого туберкульозу і з найбільшою ймовірністю виникає у пацієнтів, що мають ВІЛ-інфекцію. Частою формою є туберкульоз шийних і надключичних лімфатичних вузлів. Типовими проявами є неволюча лімфаденопатія, яка повільно збільшується; більшість пацієнтів не мають системних симптомів. Лімфаденопатія у воротах легень і/чи медіастиному найчастіше виникає невдовзі після початкової туберкульозної інфекції.

Туберкульоз кісток і/чи суглобів. Трапляється приблизно в 10% випадків позалегеневого туберкульозу, переважно в літніх пацієнтів. Найчастіше уражується нижній відділ хребта і ті суглоби, на які припадає

найбільше навантаження. У типових випадках пацієнти мають лихоманку і біль у місці ураження. Діагноз можна підтвердити за допомогою тонкогальнової аспірації.

Туберкульоз сечостатевої системи. Ознаки і симптоми туберкульозу нирки (нирок) включають дизурію, гематурію, біль у фланках живота і піурію. Перераховані симптоми, лихоманка і зниження ваги тіла є відносно нечастими. Діагноз туберкульозу нирок підтверджують посівом сечі. Типовими локалізаціями ураження статевих органів є простата і фаллопієві труби.

Міліарний туберкульоз. Дисеміноване захворювання проявляється невеликими туберкульозними ураженнями в усьому організмі. Міліарний туберкульоз може бути гострим і швидко прогресуючим або хронічним. Остання форма, як звичайно, виникає в літніх пацієнтів з проявами лихоманки нез'ясованого генезу. Міліарний туберкульоз може призводити до гострого респіраторного дистрес-синдрому, кров'яної дискразії, септичного шоку чи дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Туберкульоз нервової системи. Туберкульоз може уражувати мозкові оболонки, мозок, спинний мозок, периферичні та черепні нерви, очі і вуха. Ураження мозкових оболонок найчастіше трапляється у немовлят і малих дітей. Типовими проявами є біль голови, блювання, лихоманка, летаргія, проблеми з концентруванням уваги, зміни особистості і конфузія. Діагноз базується на аналізі спинномозкової рідини.

Шкірний туберкульоз. Така форма туберкульозу трапляється рідко і може проявлятися по-різному. У США найчастішою формою шкірного туберкульозу є *lupus vulgaris*. Ця форма характеризується маленькими червоно-коричневими папулами, які з'являються переважно на голові пацієнта і в ділянці шиї. Ці папули зливаються і формують анулярну бляшку, яка має підняті границі та дещо втиснутий з нерівними краями центр. *Lupus vulgaris* може прогресувати повільно, призводити до деструктивних змін й іноді поєднується з карциномою.

Туберкульоз *verucosa cutis* може проявлятися солітарною папулою чи вузлом з лускатою верукозною поверхнею. Він, як звичайно, виникає на руках і стопах, його легко сплутати з бородавкою. Туберкульоз *colliquativa cutis*, або строфулодерма характеризується твердими, глибоко розміщеними підшкірними вузликами, які можуть виразкуватись.

Туберкульоз може також уражувати очеревину, перикард і гортань.

Переклад Зореслави Горденчук