

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український науково-практичний журнал

№ 3 (14)
2013

Головний редактор **В.І. Петренко**

Журнал зареєстровано
в наукометричних системах РІНЦ
та Google Scholar

Журнал опубліковано за підтримки
американського народу через Агентство
США з міжнародного розвитку (USAID).
Зміст журналу є відповідальністю видавця
та не обов'язково збігається з точкою зору
USAID чи уряду США

**Tuberculosis
Lung diseases
HIV infection**

ЗАСНОВАНИЙ У ТРАВНІ 2010 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» // 2013 р.

ukrainian scientific
and practical journal

www.tubvil.com.ua

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український науково-практичний журнал

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 16607-5079Р від 05.05.2010 р.

Засновники
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою
радою НМУ імені О.О. Богомольця
Протокол № 6 від 20.06.2013 р.

Журнал атестовано Вищою
атестаційною комісією України
Постанова Президії ВАК України
Протокол № 1-05/8 від 22.12.2010 р.

Видавець
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
Відповідальний секретар
Берник О. М.
Літературний редактор
Кульова В. К.
Комп'ютерна верстка та дизайн
Корженівська А. В.
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»
Коректор
Теплюк В. М.
Періодичність 4 рази на рік
Передплатний індекс 49508

Друк
ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК
№ 1480 від 26.03.2003 р.
Підписано до друку 28.08.2013 р.
Замовлення № 0313ТЛ
Ум. друк. арк. 14,18
Формат 60×84/8
Папір крейд. Друк офсет.
Наклад — 3000 прим.

Адреса редакції та видавця
01030, м. Київ,
вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони: (044) 465-30-83,
278-46-69, 309-69-13

E-mail: vitapol@i.com.ua

ГОЛОВА РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ

Москаленко В.Ф.

ректор НМУ імені О.О. Богомольця, академік НАМН України, професор

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Асмолов О.К. (Одеса)
Леймане Вайра (Leimane Vaira)
(Рига, Латвія)
Ліндквіст Ларс (Lindquist Lars)
(Худінге, Швеція)
Макаревич О.Е. (Мінськ, Білорусь)
Нізова Н.М. (Київ)
Островський М.М.
(Івано-Франківськ)
Пустовий Ю.Г. (Луганськ)

Ракішева А.С. (Алмати, Казахстан)
Тарасюк О.О. (Львів)
Фещенко Ю.І. (Київ)
Хоростовська-Винітко І.
(Chorostowska-Wynimko Joanna)
(Варшава, Польща)
Хоффнер Свен (Hoffner Sven)
(Стокгольм, Швеція)
Чаплінскас Саулюс (Caplinskas Saulius) (Вільнюс, Литва)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голубовська О.А.
Гульчій О.П.
Дзюблик І.В.
Колеснікова І.П.
Крамарев С.О.
Панасюк О.В.

Процюк Р.Г.
Свінціцький А.С.
Степаненко В.І.
Черенько С.О.
Широбоков В.П.
Яворовський О.П.

Секретар

Радиш Г.В. (radganna@yandex.ru)

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

До друку приймаються наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікацій у цьому виданні.

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2013
www.tubvil.com.ua

© ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2013
www.vitapol.com.ua

Журнал опубліковано за фінансової підтримки проекту USAID
«Посилення контролю за туберкульозом в Україні»



В.І. Петренко¹, Л.Д. Тодоріко², А.В. Бойко²

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

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Актуальні питання діагностики та лікування позалегенового туберкульозу

На тлі контролю за ситуацією щодо легеневого туберкульозу в Україні актуальною проблемою залишається питання діагностики позалегенового туберкульозу. У структурі захворюваності на нього в Україні позалегеновий туберкульоз органів дихання становить 58 %. Провідне місце посідає кістково-суглобовий туберкульоз, потім туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів, сечостатевої системи, очей, нервової системи та інших локалізацій. У комплексній діагностиці позалегенового туберкульозу актуальні сучасні променеві методи, контактні й неінвазивні дослідження, бактеріологічні, генетичні, імунологічні, біохімічні тощо. Складна епідемічна ситуація з туберкульозу в країні висуває на передній план крайню потребу у використанні швидких методів діагностики, зокрема полімеразної ланцюгової реакції. Лікування пацієнтів із позалегеновими формами туберкульозу слід проводити згідно з додатком до наказу МОЗ України від 21.12.2012 № 1091.

Ключові слова

Позалегеновий туберкульоз, поширеність, діагностика, полімеразна ланцюгова реакція.

Позитивні зрушення щодо питання боротьби з туберкульозом (ТБ) зумовлені постійним контролем за виконанням заходів загальнодержавної програми протидії захворюванню на ТБ [1]. Однак, попри тенденцію щодо зниження показників захворюваності та смертності від звичайного ТБ, загрозу становить поширення хіміорезистентного і, зокрема, мультирезистентного ТБ (МРТБ) та ко-інфекції ВІЛ/ТБ. Своєю чергою поширення ТБ у ВІЛ-позитивних хворих супроводжується зростанням поширеності генералізованих та позалегенових форм цієї недуги [5].

Слід зазначити, що за 2007–2011 рр. в Україні захворюваність на позалегенові форми ТБ зменшилася на 13,8 % (від 8,0 до 6,9 на 100 тис. населення) [2]. Найбільша захворюваність на позалегеновий туберкульоз (ПЛТБ) спостерігається в Черкаській та Дніпропетровській областях, Севастополі й Луганську (рис. 1).

Від 2005 р. до періоду аналізу захворюваності щодо ПЛТБ належать дані про ТБ органів дихання, який домінує в структурі захворюваності.

У Чернівецькій області від 2006 до 2010 р. спостерігається тенденція щодо зниження захворюваності на ПЛТБ (рис. 2).

Однак, як видно з рис. 3, кількість хворих, виявлених із ПЛТБ за 2011 р. на Буковині, збільшилася на 13,6 % (від 5,9 до 6,7 на 100 тис. населення; загальнодержавний показник – 6,9).

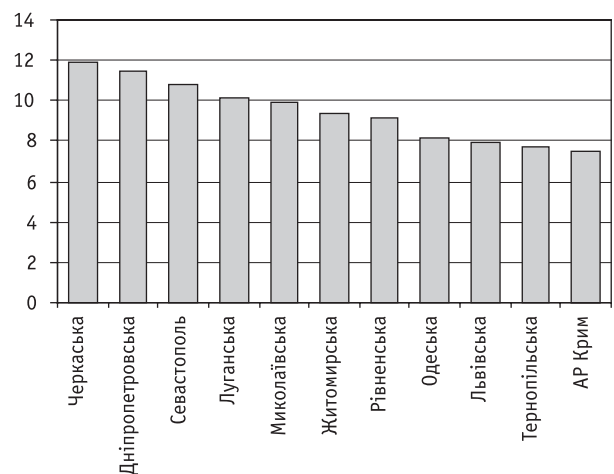


Рис. 1. Захворюваність на ПЛТБ по Україні (на 100 тис. населення)

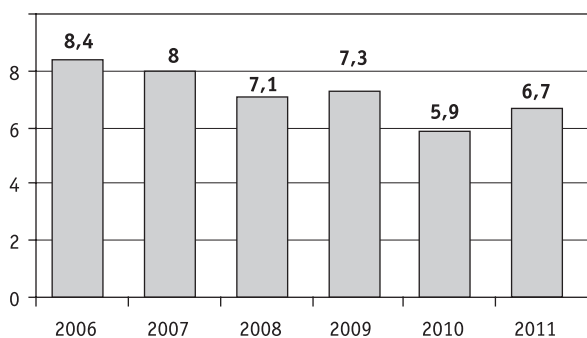


Рис. 2. Захворюваність на ПЛТБ у Чернівецькій області (на 100 тис. населення)

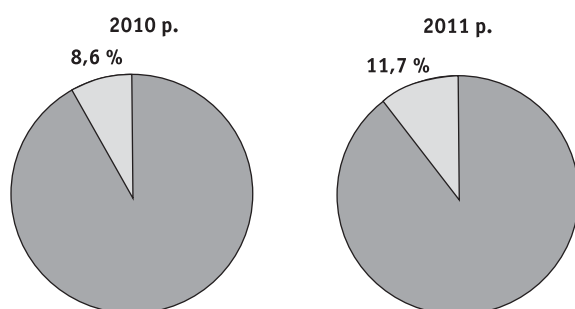


Рис. 3. Відсоток ПЛТБ серед усіх випадків ТБ I—III категорій у Чернівецькій області

Детальну характеристику щодо випадків захворювання на ПЛТБ за 2010—2011 рр. наведено на рис. 4.

За останні роки кількість хірургічних втручань, виконаних у Чернівецькій області з приводу ПЛТБ, зменшилася (рис. 5).

Динаміку роботи хірургічного відділення з приводу ТБ сечостатевої системи та ТБ периферичних лімфовузлів наведено на рис. 6.

У структурі захворюваності на ПЛТБ в Україні позалегеновий ТБ органів дихання становить 58 %. Провідне місце посідає кістково-суглобовий, потім ТБ периферичних лімфатичних вузлів, сечостатевої системи, очей, нервової системи та інших локалізацій (рис. 7).

Розвитку ПЛТБ сприяють:

- пригнічення Т-клітинної ланки імунітету та порушення імунорегуляторного індексу і цитокінової регуляції;
- зниження неспецифічного захисту організму;
- часті гострі вірусні інфекції;
- травми;
- функціональні порушення нервової системи;
- ендокринні розлади (цукровий діабет тощо);
- недостатнє та неповноцінне харчування;
- гіповітамінози;
- тривала терапія кортикостероїдами та цитостатиками;

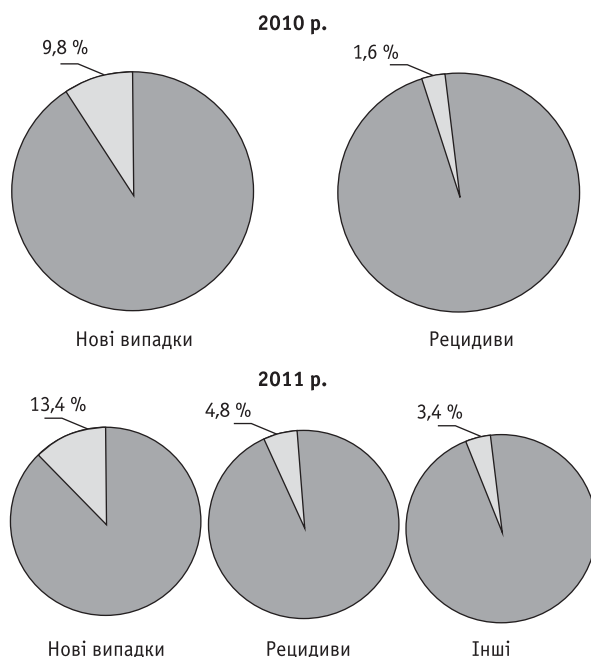


Рис. 4. Розподіл ПЛТБ за категоріями у 2010—2011 рр. серед усіх випадків у Чернівецькій області

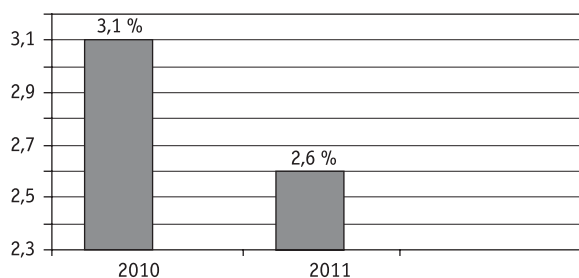


Рис. 5. Відсоток хірургічних втручань у хворих на ПЛТБ у Чернівецькій області

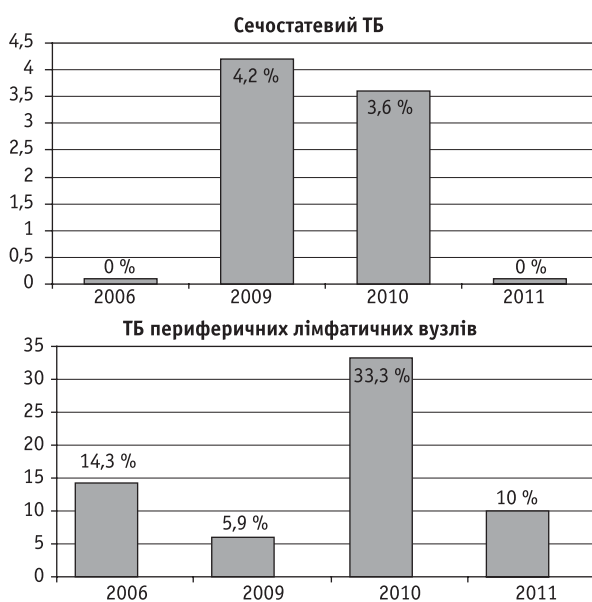


Рис. 6. Динаміка роботи хірургічного відділення щодо ПЛТБ у Чернівецькій області

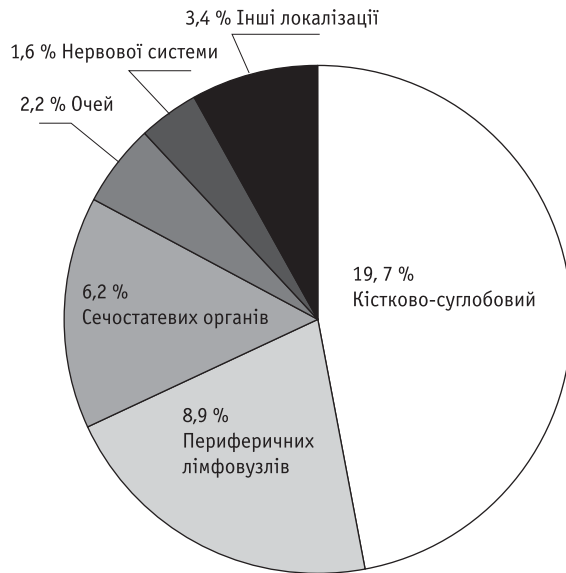


Рис. 7. Структура захворюваності на позалегеневі форми ТБ в Україні

Таблиця 1. Критерії діагностики ТБ різної локалізації

Етіологічне підтвердження	Стратегічні критерії діагностики ТБ
МБТ+	Ознаки ТБ органів або тканин, виявлення МБТ за методом мікроскопії мазка або посіву в матеріалі, взятого з ураженого органа і тканини
ПІСТ+	Ознаки ТБ органів або тканин, гістологічна верифікація ТБ під час біопсії або автопсії
МБТ–, ПІСТ–, Тест-терапія +	Ознаки ТБ органів або тканин, ефективність протитуберкульозної адекватної терапії (регресія патологічних змін в уражених органах і тканинах)

Таблиця 2. Ключові ознаки ТБ кісток і суглобів та методи діагностування

Інтоксикаційний синдром	Скарги, анамнез захворювання
Суглобово-кістковий синдром: – суб'єктивний (локальний біль у кістці або суглобі, порушення функції); – суглобовий синдром (патологічні зміни в суглобі, виявлені під час променевих досліджень); – кістковий синдром (патологічні зміни ураженої кістки)	Скарги, об'єктивне обстеження Променеві
Верифікація туберкульозної етіології виявлених синдромів	Променеві Бактеріологічна, гістологічна, тест-терапія

- різні види порушень обміну речовин (метаболічна імунодепресія);

- при ТБ шкіри – порушення резистентності, анатомо-фізіологічні особливості окремих ділянок.

Важливими заходами контролю за ПЛТБ є рання діагностика хвороби, ізоляція джерела збудника (госпіталізація хворого) та ефективне його лікування.

Загальний алгоритм діагностики ПЛТБ передбачає проведення загальних обстежень згідно з протоколом [1, 6]:

- загальний аналіз крові та сечі;
- туберкулінодіагностика (проба Манту з 2 ТО);
- бактеріоскопія мазка харкотиння, сечі та інших біологічних матеріалів;
- мікробіологічне дослідження;
- рентгенологічне дослідження органів грудної клітки.

Критерії діагностики ТБ різної локалізації наведено в табл. 1.

У разі підозри на ТБ кісток та суглобів, окрім загального алгоритму діагностичних заходів, проводять:

- за потреби – комп'ютерну (КТ) і/або магнітно-резонансну томографію (МРТ) (характерні ознаки, виявлені під час променевих досліджень кісток і суглобів);
- у разі кісткового вогнища, інфільтрації чи абсцесу показані пункція з біопсією, дослідження на МБТ та іншу флору біопсійного матеріалу нориць, суглобової рідини.

Найголовнішою ознакою ТБ є виявлення МБТ у патологічному матеріалі, виділенні з нориць і біоптатів (табл. 2).

Ранні вияви кістково-суглобового ТБ:

- періодичний біль у суглобах чи спині;
- періодичне обмеження рухів;
- незначна припухлість;
- місцеве підвищення температури;
- нічний біль;
- кульгавість;
- атрофія ураженої кінцівки;
- на пізніх етапах – зміна форми хребта та обмеження рухомості.

Результати діагностичних заходів, що свідчать про ТБ кісток та суглобів, наведено в табл. 3.

Ознаки ТБ сечостатевиx органів, виявлені під час різноманітних досліджень, наведено в табл. 4 і 5.

За даними літератури [4], існують методи діагностики нефротуберкульозу на підставі хемілюмінесценції лейкоцитів, виділених із сечі. Проводять туберкулінову пробу (активізує специфічний процес та зумовлює короткочасну бактеріемію) із дослідженням крові через 24 і 48 год за методом люмінесцентної мікроскопії. У разі виявлення в крові МБТ або їхніх зернистих форм діагностують ТБ нирок. Спосіб вірогід-

Таблиця 3. Діагностичні заходи у разі підозри на ТБ кісток та суглобів

Діагностичні дослідження	Результат: ознаки ТБ
Оглядова та бічна рентгенограма органів грудної клітки	Можливі вогнищеві, інфільтративні та дисеміновані утворення в легенях
Рентгенограма ураженої кістки в прямій та бічній проекціях	Поодинокі, рідше множинні, вогнища різних розмірів у епіфізі й метафізі кісток або тілі хребця 2–3 см і більше. Можуть бути деструкції та порожнини із секвестрацією (руйнування кісткових балок і трабекул) Млява проліферативна реакція тканин довкола деструктивного вогнища Патологічні переломи, нерідко компресійного характеру (компресійний перелом)
Рентгенограма ураженого суглоба або кістки в прямій та бічній проекціях	Звуження суглобової щілини, рідина в порожнині суглоба
Мікроскопія пунктату суглоба, або абсцесу, або виділень із нориці на КСБ та засів на МБТ	Можливе виявлення КСБ, МБТ
МРТ хребта (ураження хребта)	Вогнище в тілі хребця 2–3 см й більше. Можуть бути деструкції та порожнини з секвестрацією
Цитологічне та гістологічне дослідження біопсійного матеріалу з нориці, регіональних лімфатичних вузлів, синовіальної оболонки суглоба	Морфологічні ознаки ТБ: епітеліодні клітини, клітини Пирогова–Ланганса, казеозний некроз
ПЛР на ДНК МБТ пунктату із суглоба, або абсцесу, або виділень із нориці	ДНК МБТ в пунктаті з суглоба, або абсцесу, або виділень із нориці

Таблиця 4. Діагностичні заходи у разі підозри на ТБ сечової системи

Діагностичні дослідження	Результат: ознаки ТБ
Оглядова рентгенограма органів грудної клітки	Свіжі або щільні вогнища, інфільтративні зміни в легенях або внутрішньогрудних лімфатичних вузлах
Аналіз сечі	Протеїнурія, гематурія
Посів сечі на неспецифічну мікрофлору	Немає росту неспецифічної флори за симптомів дизурії
П'ятиразовий засів сечі на МБТ	Можливе виявлення МБТ під час культурального дослідження сечі
УЗД органів сечостатевої системи	Вогнищеві утворення, деструкції в паренхімі нирок, порушення прохідності сечоводів (звуження), пухлиноподібні утворення в сечовому міхурі
Оглядова рентгенограма нирок	Поодинокі вогнища переважно в кірковій речовині нирки, деструкція верхівок однієї або кількох пірамід нирок
Цистоскопія із взяттям матеріалу для цитологічного, гістологічного й мікробіологічного дослідження	Вогнищеве запалення стінки сечового міхура (інфільтративно-виразкові зміни)
Екскреторна урографія	Пухлиноподібні та кістоподібні утворення в кортикальній речовині нирки. Деформація чашечок нирок, які набувають намистоподібної форми. Ознаки вимкнення однієї або кількох чашечок Негомогенне заповнення контрастом множинних порожнин із роз'їденими краями. Пухлиноподібні утворення в сечовому міхурі, порушення прохідності сечових шляхів
Радіонуклідна рентгенографія нирок	Вогнищеві утворення, деформація чашечок нирок, деструкції в паренхімі нирок

но підвищує можливості діагностики на початкових етапах розвитку специфічного процесу.

Серед усіх периферичних лімфатичних вузлів ТБ найчастіше уражує шийні (глибокі й поверхневі), надключичні та підключичні, децю рідше — пахвові та підщелепні. Іноді одночасно втягуються в туберкульозний процес кілька груп лімфатичних вузлів (генералізований лімфаденіт). Ефективність бактеріоскопічного дослід-

ження аспірата з лімфатичного вузла, ураженого ТБ, не перевищує 70 %. Чутливість діагностики підвищується до 80 %, якщо провести резекцію лімфатичного вузла, ретельно оглянути поверхню зрізу і дослідити біоптат на КСБ. Гістологічне дослідження високоефективне за казеозної форми лімфаденіту, менше — індуративної і малоефективне в разі інфільтративної. Повторну біопсію рекомендують, якщо видалений матеріал

Таблиця 5. Діагностичні заходи у разі підозри на ТБ статевої системи

Діагностичні дослідження	Результат: ознаки ТБ
Оглядова рентгенограма органів грудної клітки	Свіжі або щільні вогнища, інфільтративні зміни в легенях або внутрішньогрудних лімфатичних вузлах
Аналіз виділень (мазок, посів) зі статевих органів на трихомонади, гонорею, неспецифічну флору	Немає збудників венеричних хвороб, відсутність росту патологічної неспецифічної мікрофлори
Мікроскопія виділень на КСБ та посів на МБТ	Можливе виявлення КСБ, МБТ
Посів менструальної крові на МБТ	Можливе виявлення МБТ
УЗД органів малого таза з піхвовим датчиком	Порушення прохідності маткових труб, збільшення яєчника
Цитологічне та гістологічне дослідження біопсійного або видаленого матеріалу	Морфологічні ознаки туберкульозу
Лапароскопія органів малого таза з узяттям матеріалу для гістологічного дослідження	Несиметричний спайковий процес у малому тазі

Таблиця 6. Діагностичні заходи в разі підозри на ТБ периферичних лімфатичних вузлів

Діагностичні дослідження	Результат: ознаки ТБ
Пункція розплавленого лімфатичного вузла з дослідженням отриманого матеріалу за методом мікроскопії Ціля–Нільсена і засіву на МБТ	Виявлення КСБ, МБТ
Біопсія або видалення лімфовузла з мікроскопією відбитка отриманого за Цілем–Нільсеном матеріалу, із засівом на МБТ і морфологічним дослідженням	Специфічна туберкульозна гранульома (ділянки казеозного некрозу оточені шаром епітеліоїдних, лімфоїдних, гігантських клітин Пирогова–Лангханса і лімфоцитів) — КСБ та МБТ зазвичай не визначають або виявляють атипову гранульому зі зниженням вмісту CD4 клітин ≤ 200 у мм^2 ділянки некробіозу, плазматичні клітини, лімфоцити — зазвичай виявляють КСБ та МБТ

виявився неінформативним. Для повторної біопсії обирають лімфатичний вузол розміром не менше 2 см.

За підозри на ТБ периферичних лімфатичних вузлів, окрім загального алгоритму діагностичних заходів, проводять дослідження, наведені в табл. 6.

Сучасні методи діагностики ТБ периферичних лімфатичних вузлів:

- імуноферментний аналіз [ІФА] екстрактів лімфовузлів;
- цитологічні дослідження мазка відбитку;
- полімеразно-ланцюгова реакція;
- спеціальні живильні середовища для виявлення МБТ.

У разі підозри на ТБ ока особливої уваги потребують:

- особи, які контактували з хворими на активний ТБ;
- хворі з гіперергічною реакцією Манту чи віражем туберкулінової проби;
- хворі, які часто хворіють на пневмонію, мають цукровий діабет;
- хворі із запальними змінами очей, яких не ефективно лікували звичайними методами понад 2 міс;
- хворі зі специфічною офтальмологічною картиною (великі сальні преципітати, ексудат у

передній камері ока, формування грубих задніх синехій, глибокі інфільтрати рогівки з великою зоною перифокального запалення, глибока васкуляризація, кератит);

- хворі з хоріоретинітом із характерною перипаплярною і екваторіальною локалізацією вогнищ у зоні задніх коротких війних артерій чи кінцевих капілярів цих судин, вогнища не зливаються.

За підозри на ТБ ока [9], крім загального алгоритму діагностичних заходів, проводять дослідження, наведені в табл. 7.

Ознаки ТБ шкіри, які виявляють під час різноманітних досліджень, окрім загального алгоритму діагностичних заходів, наведено в табл. 8.

Загальноприйнята діагностика зводиться до пошуку морфологічних та бактеріологічних обґрунтувань для верифікації специфічності запального процесу [7]. Традиційні методи, такі як гістологічне дослідження біоптатів, бактеріологічне дослідження, не надають вірогідних результатів через схожість морфологічного субстрату при ТБ та інших захворюваннях і мають обмежене значення в зв'язку з олігобацилярністю при ПЛТБ.

Проблемою ПЛТБ є те, що його складно діагностувати, оскільки він не має і патогномонічних клінічних ознак. За даними літератури, проводять дослідження, спрямовані на подолан-

Таблиця 7. Діагностичні заходи у разі підозри на ТБ ока

Діагностичне дослідження	Результат: ознаки ТБ
Функція ока: центральний та периферичний зір, внутрішньоочний тиск	Центральний та периферичний зір знижений, внутрішньоочний тиск підвищений
Біомікроскопія	Сальні преципітати, ексудат у передній камері ока, задні синехії, гоніосинехії

Таблиця 8. Діагностичні заходи у разі підозри на ТБ шкіри

Діагностичні дослідження	Результат: ознаки ТБ
Оглядова рентенограма органів грудної клітки	Свіжі або щільні вогнища, інфільтративні зміни в легенях, внутрішньогрудних лімфатичних вузлах
Мікроскопія на КСБ та засів на МБТ виділень із виразкових та фурункульозних утворень	Виявлення КСБ та МБТ у виділеннях із виразкових та фурункульозних утворень
Біопсія уражених частин шкіри з морфологічним дослідженням, мікроскопією і посівом матеріалу на КСБ та МБТ	КСБ та МБТ із біопсійного матеріалу виділяють дуже рідко. Морфологічні ознаки ТБ нечіткі: визначаються лімфоїдні, епітеліоїдні, плазматичні клітини, рідко — гігантські клітини Пирогова — Лангханса, клітинний некроз, казеозний некроз не утворюється

ня проблем діагностики ПЛТБ. Так, для діагностики ТБ внутрішніх статевих органів ефективні сегментарні туберкулінові проби у зоні проекції їх на передню черевну стінку симетрично з обох боків [1]. Основою методики є місцева вогнищева реакція, що вказує на загострення ТБ. Результативними є біохімічне й цитологічне дослідження перитонеальної рідини (приріст активності аденозиндезамінази), УЗД органів малого таза до і через 72 год після постановки туберкулінових проб (про ТБ без ознак активності свідчить відкладення солей кальцію у вигляді лінійних або гіперехогенних сигналів неправильної форми у проекції внутрішніх статевих органів, за активності процесу гіперехогенні сигнали спостерігаються значно рідше). У зв'язку зі значним туберкуліновим навантаженням і можливістю активізації ТБ проба Коха з 20 ТО проти-показана.

У комплексній діагностиці ПЛТБ актуальні променеві методи, контактні й неінвазивні дослідження з використанням артроскопії, лапароскопії (у діагностиці ТБ лімфатичних вузлів і внутрішніх статевих органів, органів черевної порожнини), бактеріологічні (швидкі методи ідентифікації МБТ — тести з визначенням нуклеїнових кислот, радіометричний метод ВАСТЕС), генетичні (полімеразно-ланцюгова реакція), імунологічні, біохімічні (використання аденозиндезамінази) та ін. [7].

Складна епідемічна ситуація з туберкульозу в країні висуває на передній план потребу в швидких методах діагностики. На сьогодні жодний діагностичний тест не задовольняє всіх вимог «швидкого, недорогого й простого дослідження» [7].

Генодіагностика — визначення ДНК *M. tuberculosis* і *M. bovis* у діагностичному матеріалі від хворих на ТБ за допомогою ПЛР (одну молекулу ДНК певного інфекційного агента можна виявити серед мільйонів інших молекул). ПЛР — метод ампліфікації *in vitro*, за допомогою якого протягом кількох годин можна виділити і розмножити визначену послідовність ДНК у кількості, що перевищує початкову в мільйони разів. ПЛР — процес, що перебігає в одній пробірці та складається з повторних циклів ампліфікації (розмноження, копіювання) специфічної послідовності ДНК з метою одержання достатньо великої кількості копій, які можна виявити звичайними методами детекції.

Особливо наочні переваги методу ПЛР для діагностики позалегенових форм ТБ та визначення резистентності МБТ до ПТП. Клінічний матеріал (зразки культур, харкотиння, кров, сечу) відбирають лише одноразовими інструментами та в одноразові пластикові пробірки або контейнери з кришкою (кров відбирають з консервантом — 4,0 % натрію цитратом або ЕДТА 3,0 % 1/10 об'єму).

Для діагностики ТБ використовують три типи дослідження з ДНК або РНК-зондами: ідентифікацію з культури, прямий зонд і дослідження ампліфікації нуклеїнових кислот.

У разі застосування *методу ідентифікації з культури* спочатку мікроорганізм вирощують у культурі, потім його нуклеїнові кислоти виявляють за допомогою ДНК-зондів. Таким типом тестів молекулярної ідентифікації з культури, що широко використовують у клінічних лабораторіях, є лінія тестів AccuProbe. За цими тестами визначають клінічно значущі бактерії, мікобактерії і гриби.

Під час *методу ампліфікації нуклеїнової кислоти* (полімеразна ланцюгова реакція) відбувається ензиматичне експонентне множення специфічної послідовності нуклеїнової кислоти, тобто виробництво білонів копій послідовностей за короткий період часу. Продукт ампліфікації легко виявляють або зондами, або іншими методами, що дають змогу ідентифікувати представлений у пробі мікроорганізм.

Метод прямих зондів (пряма ДНК-гібридація). У дослідженнях із прямим зондом ДНК-зонд уводять у оброблену пробу, взятую від пацієнта. Якщо підозрюваний мікроорганізм є, зонд виявить його нуклеїнову кислоту просто в пробі.

За рекомендаціями ВООЗ, найефективніші методи засновані на гібридації з ДНК-зондами — *ДНК-стрип технологія*.

За результатами 2009 р., найпоширеніший у світі і Європі *Naip-тест*. Альтернативним методом діагностики ТБ є визначення мікобактеріальної ДНК у сечі *методом полімеразно-ланцюгової реакції*. Для діагностики ТБ застосовують екстракцію ДНК з МБТ. *Naip-тест* дає змогу:

- диференціювати МБТ туберкульозного комплексу — *M. tuberculosis complex: M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG, M. africanum, M. caprae, M. microti, M. canetti*;
- ідентифікувати 30 видів клінічно-значущих нетуберкульозних МБТ.

Значного поширення набувають *методи ідентифікації 16S rRNA гена МБТ та олігогібридація й пряма типізація збудників*.

Крім того, рекомендують удосконалений *метод dot-ELISA* для швидкої діагностики ТБ. З цією метою рекомендують також *імунохроматографічний метод визначення МБТ (RICA)*. Його чутливість сягає 97,9 %, специфічність — 99,0 %. Дослідники Монреальського медичного центру виділили ген *NRAMP1*, який керує швидкістю розвитку й перебігом ТБ.

Метод прямої ДНК-гібридації з використанням технології *TAT™* перспективний для обстеження дітей, контактних і олігобацилярних хворих, може бути використаний під час скринінгових досліджень. Впровадження його в діагностику туберкульозу істотно підвищить показник раннього виявлення хворих, зокрема з малими формами і позалегеновим ТБ.

Комбінування традиційних і нових методів досліджень оптимізує і прискорює лабораторну діагностику, а також сприяє успіху в лікуванні мікобактеріальних інфекцій.

Для лікування пацієнтів із позалегеновими формами туберкульозу доцільно застосовувати такі самі режими, як і з ТБ легень, згідно з додат-

ком до наказу МОЗ України від 21.12.2012 № 1091 [6]. Виняток становлять такі форми:

- туберкульозний менінгіт — режим лікування, який спочатку триває 12 міс і складається у перших 2 міс з призначення ізоніазиду, піразинаміду, рифампіцину та четвертого препарату (наприклад, етамбутолу або стрептомицину). Після цього на решту періоду лікування залишають ізоніазид та рифампіцин, ПТП призначають щоденно. Корекцію режиму лікування проводять залежно від наслідків лікування та даних ТМЧ; для дітей, хворих на туберкульозний менінгіт, рекомендують термін лікування 12 міс — 2HRZE + 10HR [6];
- туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів — лікування стандартне у щоденному дозуванні. Хворих на активний ТБ периферичних лімфовузлів, в яких уражену залозу видаляли хірургічним шляхом, однак слід лікувати за стандартним рекомендованим режимом;
- туберкульоз кісток і суглобів — лікування стандартне в щоденному режимі дозування. Рекомендовано 9-місячний основний курс хіміотерапії. Інтенсивна фаза (ІФ) — 150 доз. Комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію слід проводити пацієнтам із активним ТБ хребта, в яких є неврологічні ознаки чи симптоми. Якщо уражено безпосередньо спинний мозок (наприклад, туберкульома спинного мозку), курацію слід здійснювати так, як у разі туберкульозного менінгіту. Хірургічне втручання у пацієнтів з ТБ хребта (передній спондилодез) не слід проводити планово, його виконання слід розглядати за доцільне, якщо спостерігається хребтова нестабільність або є докази стиснення спинного мозку. Для дітей рекомендовано термін лікування 12 міс (2HRZE + 10HR) [6];
- туберкульоз перикарда — оптимальним варіантом лікування повинен бути стандартний режим у щоденному дозуванні;
- міліарний туберкульоз — стандартний рекомендований режим у щоденному дозуванні. Лікування слід починати навіть тоді, коли початкові тести функції печінки дають аномальні результати. Якщо у пацієнта значно погіршується функція печінки за медикаментозного лікування, то терапію слід проводити як у разі медикаментозних гепатитів. Пацієнтів із симптомами ураження ЦНС слід перевіряти за допомогою сканування мозку (КТ або МРТ) та/або люмбальної пункції. Якщо виявлено докази залучення ЦНС, то лікування повинно бути таким самим, що й у разі туберкульозного менінгіту.

Таблиця 9. Лікування позалегенових форм туберкульозу за допомогою ад'ювантних стероїдів

Призначення	Специфікації/دوزи преднізолону
Туберкульозний менінгіт	Запаморочення, непритомність, неврологічні ускладнення, порушення обігу церебральної рідини. Дорослі — еквівалент 20–40 мг преднізолону, якщо пацієнт приймає рифампіцин, в іншому разі — 10–20 мг. Діти — еквівалент 1–2 мг/кг преднізолону, максимум 40 мг з поступовою відміною глюкокортикоїду через 2–3 тиж від початку його прийому
Туберкульозний перикардит	Призначити глюкокортикоїд, еквівалентний преднізолону, в дозі 60 мг/доба; дітям — глюкокортикоїд, еквівалентний преднізолону, в дозі 1 мг/кг/доба (максимум 40 мг/добу) з поступовою відміною відповідного глюкокортикоїду через 2–3 тиж від початку лікування
Ексудативний плеврит	У разі великих розмірів та гострих симптомів застосовують по 40 мг щодня протягом 1–2 тиж
Гіпоадrenalізм	Замісна доза
Туберкульозний ларингіт	У разі обструкції дихальних шляхів, що загрожує життю
Реакція на ПТП	Серйозні гіперчутливі реакції на протитуберкульозні препарати
ТБ сечостатевої системи	Для запобігання утворенню рубців сечового міхура
Лімфатичний вузол	Значне збільшення лімфатичних вузлів із ефектом стиснення

Лікування активного ТБ сечостатевої системи або активного ТБ будь-якого іншого органа, крім перерахованих вище локалізацій ПЛТБ, проводять за стандартним режимом у щоденному дозуванні [4, 6, 9].

При лікуванні туберкульозу позалегенової локалізації рекомендовано використання ад'ювантних стероїдів (табл. 9).

Таким чином, на тлі контролю за ситуацією щодо легеневого туберкульозу в Україні актуальною залишається проблема своєчасної діагностики позалегенового туберкульозу. У структурі

захворюваності на ПЛТБ в Україні домінує позалегеновий туберкульоз органів дихання. У комплексній діагностиці позалегенового туберкульозу є актуальними сучасні променеві методи, контактні і неінвазивні дослідження, бактеріологічні, генетичні, імунологічні, біохімічні та інші методи. На передній план виходить потреба у використанні швидких методів діагностики, зокрема полімеразної ланцюгової реакції. Лікування пацієнтів із позалегеновими формами туберкульозу слід проводити згідно з додатком до наказу МОЗ України від 21.12.2012 № 1091.

Список літератури

1. Матусевич В.Г., Ареф'єва Л.В. та ін. Особливості підходів до діагностики позалегенового туберкульозу в сучасних умовах // Укр. пульмонолог. журн.— 2000.— № 3.— С. 69–70.
2. Туберкульоз в Україні: Аналітично-статистичний довідник за 2000–2011 рр. / За ред. О.К. ТолстANOва.— К., 2012.— 98 с.
3. Пятночка І.Т., Беденюк А.Д. та ін. Туберкульоз органів травлення.— Тернопіль: Укрмедкнига, 2004.— С. 38–40.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.01.2005 № 23 «Протокол лікування хворих. Туберкульоз нирки».
5. Наказ МОЗ України від 06.09.2006 № 597 «Діагностика позалегенового туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД».
6. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1091 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі». Додаток до наказу «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз».
7. Кондратюк Н., Сибірна Р. Використання і модифікування біохімічних тестів для підтвердження приналежності виділених культур до мікобактерій туберкульозу // Вісн. Львів. ун-ту.— Серія біологічна.— 2008.— Вип. 47.— С. 70–73.
8. Панасюк О.В., Панасюк В.О., Радиш Г.В. Універсальний алгоритм діагностики туберкульозу різної локалізації // Укр. пульмонолог. журн.— 2008.— № 3.— С. 65–69.
9. Шенк Я.О. Туберкульоз ока. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез та патоморфологічну діагностику // Укр. мед. часопис.— 2004.— № 5 (43) IX/X.— С. 110–113.

В.И. Петренко¹, Л.Д. Тодорико², А.В. Бойко²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Актуальные вопросы диагностики и лечения внелегочного туберкулеза

На фоне контроля за ситуацией относительно легочного туберкулеза в Украине актуальной проблемой остается вопрос диагностики внелегочного туберкулеза. В структуре заболеваемости в Украине внелегочный туберкулез органов дыхания составляет 58 %. Ведущее место занимает костно-суставный туберкулез, потом туберкулез периферических лимфатических узлов, мочеполовой системы, глаз, нервной системы и других локализаций. В комплексной диагностике внелегочного туберкулеза актуальны современные лучевые методы, контактные и неинвазивные исследования, бактериологические, генетические, иммунологические, биохимические и др. Сложная эпидемическая ситуация по туберкулезу в стране выдвигает на передний план необходимость в использовании скоростных методов диагностики. Лечение пациентов с внелегочными формами туберкулеза нужно проводить согласно дополнению к приказу МЗ Украины от 21.12.2012 № 1091.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, распространенность, диагностика, полимеразная цепная реакция.

V.I. Petrenko¹, L.D. Todoriko², A.V. Boiko²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Current issues of diagnostics and treatment of extrapulmonary tuberculosis

While pulmonary tuberculosis in Ukraine is under control diagnostics of extrapulmonary tuberculosis is now the issue of the day. Extrapulmonary TB of respiratory system presents 58 % in the structure of TB incidence in Ukraine. Bone and joint TB occupies the leading place, then go tuberculosis of peripheral lymph nodes, urogenital system, eyes, nervous system and other localizations. The complex diagnostics of extrapulmonary TB is presented with modern radiological methods, contact and non-invasive research, bacteriological, genetic, immunological, biochemical, and other methods. Complicated modern epidemiological situation on tuberculosis in the country highlights the need for high-speed diagnostics. Treatment of patients with extrapulmonary tuberculosis should be conducted according to the Annex to the MOH of Ukraine Order № 1091 dated 21.12.2012.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, incidence, diagnostics, polimerase chain reaction.

Контактна інформація:

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., лікар вищої категорії, зав. кафедри фізіатрії та пульмонології
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: mutia2@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 28 березня 2013 р.