

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК: 616-022 : 616-053.31

ВРОДЖЕНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

*М.Л. Аряєв, Н. В. Котова*Одеський національний медичний університет
(м.Одеса, Україна)**Ключові слова:** вроджений туберкульоз.**Резюме.** В лекції наведено епідеміологію, етіопатогенез, клініку, діагностику, специфічне лікування та профілактику вродженого туберкульозу.

Епідеміологія. Щороку в світі виявляють до 10 млн. хворих на туберкульоз, від якого помирають приблизно 3 млн. осіб. Смертність від туберкульозу посідає перше місце за рейтингом серед інших інфекційних хвороб і становить понад 80 %. Світовий досвід свідчить, що поширення туберкульозу призводить до скорочення тривалості життя, зростання рівня смертності, втрати працездатності.

Захворюваність на туберкульоз в Україні, починаючи з 1992 р., неухильно зростала до 2005 р., коли спостерігався максимальний рівень цього показника – 84,5 випадку на 100 тис. населення. Показник смертності у 2005 р. сягав 25,3 випадків на 100 тис. населення. З 2006 р. відзначається повільне зменшення показників захворюваності та смертності від туберкульозу: у 2010 р. захворюваність на туберкульоз становила 68,4 випадків на 100 тис. населення, а рівень смертності – 16,8 випадків на 100 тис. населення. Близько 86 % хворих на туберкульоз в Україні становлять особи репродуктивного віку. За оцінками ВООЗ, в Україні 16 % хворих з новими випадками туберкульозу та 50 % – з повторними випадками захворювання мають хіміорезистентні форми захворювання. Захворюваність на туберкульоз надзвичайно висока серед ВІЛ-інфікованих осіб.

Природний резервуар мікобактерій туберкульозу (МБТ) – людина, збудник найчастіше передається від людини людині повітряно-краплинним шляхом. Рідкі шляхи передачі інфекції: аліментарний, через ушкоджену шкіру або слизові оболонки і перинатальним шляхом (рідко). Від матері до дитини інфекція може передаватися трансплacentарно та в результаті аспірації інфікованої амніотичної рідини. Значно частіше діти інфікуються від матерів після народження аерогенно.

У зовнішнє середовище мікобактерії туберкульозу потрапляють від хворих людей, особливо з харкотинням, а також від тварин, хворих на туберкульоз.

Фактори ризику: контакт із хворими на відкриті форми туберкульозу, споживачі ін'єкційних наркотиків, хворі на алкоголізм, ув'язнені, ВІЛ-інфіковані, безпритульні.

Етіопатогенез. Збудник туберкульозу – *Mycobacterium tuberculosis* належить до роду мікобактерій, родини актиноміцетів і класу шизомицетів; він споріднений з променистими

грибами – актиноміцетами та коринебактеріями. Туберкульоз може викликатись й іншими представниками роду мікобактерій: *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium microti*. Людина є єдиним природним резервуаром *Mycobacterium tuberculosis*, у той час як *Mycobacterium bovis*, який може викликати туберкульоз в людини, є збудником бичачого туберкульозу.

Інфікування чутливого організму людини відбувається при вдиханні декількох мікобактерій, що знаходяться у повітрі в завислому стані. Ступінь ймовірності інфікування корелює з кількістю мікроорганізмів, що виділяються з харкотинням і тривалістю контакту з хворим. Під час дихання більша частина крапель та пилу осідає на слизовій оболонці носа, мигдаликах, зіві. При невеликій кількості збудників туберкульозу й нормальному функціонуванні систем захисту дихальних шляхів МБТ елімінуються з дихальних шляхів, не завдаючи шкоди організму. У разі травми або запалення слизової оболонки збудники можуть досягти альвеол, де за умови порушення сурфактанту відбувається проникнення у внутрішнє середовище організму. Потім збудник потрапляє у лімфатичні судини та внутрішньогрудні лімфатичні вузли, лімфатичну грудну протоку і кров. Аліментарний шлях проникнення інфекції спостерігається у випадках вживання харчових продуктів від хворих на туберкульоз тварин, а також забруднення мікобактеріями їжі та посуду. При цьому збудник туберкульозу проникає у шлунок, а потім у кишки, звідки з плинком лімфи заноситься у лімфовузли і кров. Контактний шлях проникнення МБТ може спостерігатися серед хірургів та патологоанатомів, м'ясників, лаборантів, доярок, коли збудник туберкульозу потрапляє безпосередньо через ушкоджену шкіру або кон'юнктиву.

Патогенез внутрішньоутробного інфікування – це гематогенне проникнення МБТ до плода через вену пуповини в печінку, а потім через *ductus venosus Arantii* — в праву половину серця і легені. Первинний афект формується в печінці та деколи в легенях. Можливе також зараження при аспірації або заковтуванні плодом інфікованих навколоплідних вод із формуванням первинного абдомінального афекту. У всіх випадках уражаються регіональні лімфатичні вузли з розвитком

масивного казеозу. При всіх варіантах можлива генералізація процесу, формування міліарних вогнищ у різних органах, у тому числі, у кістках.

Після проникнення збудника в кров будь-яким із вищевказаних шляхів і первинної генералізації в багатьох органах виникають параспецифічні морфологічні зміни за типом лімфоїдної інфільтрації. У разі прогресування процесу в органах виникають вогнища туберкульозного запалення з поширенням процесу на регіонарні лімфатичні вузли. Пошкоджуючі ефекти при туберкульозі значною мірою визначаються захисними реакціями організму у відповідь на наявність мікобактерій у тканинах.

Через 3–6 тижні після інфікування у людини розвивається гіперчутливість до збудника, а у вогнищах розташування МБТ виникає гранулематозне запалення з розвитком туберкульозної гранульоми, в центрі якої розташована ділянка казеозного некрозу (казеозу), оточеного епітеліоїдними і багатоядерними (гігантськими) клітинами Пирогова–Лангханса. Внаслідок першої зустрічі збудника з макроорганізмом протягом 4–6 тижнів формується первинний туберкульоз, який проявляється клінічно у 7–10 % інфікованих, у інших клінічні прояви відсутні, є тільки зміни туберкулінових реакцій. Первинний туберкульоз характеризується лімфотропністю, недосконалістю імунної відповіді, загальними і параспецифічними реакціями, схильністю до генералізації процесу, надалі, при формуванні достатньої імунної відповіді – самовиліковуванням. Після первинного туберкульозу можлива гематогенна чи лімфогенна дисемінація з виявленням у легенях вогнищ продуктивного запалення. При повторних зустрічах макроорганізму з МБТ, що супроводжуються ендогенною реактивацією старих вогнищ, формується вторинний туберкульоз, що носить органічний характер і проявляється утворенням вогнища, інфільтрату або каверни без залучення до процесу лімфатичних вузлів. Основою реактивації є прогресуюче розмноження бактеріальної популяції і збільшення кількості мікобактерій. Вторинний туберкульоз характеризується великою різноманітністю клінічних форм.

Клінічні прояви у матері під час вагітності. Типовими симптомами туберкульозу є: втрата маси тіла, лихоманка, погане самопочуття, підвищена втомлюваність, нічна пітливість. Проте внутрішньоутробна передача збудника може бути й при первинному інфікуванні вагітної за відсутності в неї будь-яких типових проявів захворювання.

Негативний вплив вагітності на перебіг захворювання виражений лише при активних або занедбаних формах туберкульозу; при затишних процесах активізація захворювання спостерігається рідко. Найбільший ризик появи або загострення туберкульозу – перша половина вагітності, перед пологами та у післяпологовий період, коли є транзиторний імунодефіцит, анемія, підвищена потреба у живильних речовинах. Клінічні прояви

туберкульозу легень у вагітних жінок такі ж як у невагітних і залежать від своєчасної діагностики, наявності різних факторів ризику (супутні захворювання, у тому числі, ВІЛ-інфекція, алкоголізм, наркоманія, низький соціально-економічний статус, контакт із хворими на туберкульоз, тощо). За наявності факторів ризику у вагітних жінок і породіль частіше, ніж у загальній популяції, спостерігаються ускладнення: ексудативний плеврит, туберкульоз гортані, трахеї, бронхів, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. У перші місяці вагітності туберкульоз має клінічні прояви, аналогічні проявам у невагітних, але вони часто нашаровуються на симптоми раннього гестозу (слабкість, знижений апетит, нудота, пітливість тощо), що може бути причиною запізнення діагностики. У другій половині вагітності, коли організм пристосовується до нових умов, спалахи туберкульозу перебігають малосимптомно. Навіть при поширених інфільтративних і деструктивних змінах у легенях у вагітних зберігається відносно задовільне самопочуття, нормальна температура тіла, тому за умови обтяженого щодо туберкульозу анамнезу та при наявності факторів ризику необхідно досліджувати мокротиння на МБТ і проводити рентгенографію органів грудної клітки з екранізацією живота. Прояви туберкульозу нирок у вагітних часто розцінюють як пієлонефрит, а уродинамічні розлади, характерні для вагітності, сприяють розвитку й прогресуванню туберкульозу нирок і сечовивідних шляхів. Тому при появі лейкоцитурії, протеїнурії, еритроцитурії у жінок з групи ризику необхідним є урологічне і бактеріологічне обстеження хворих. Туберкульоз кісток і суглобів зустрічається не часто, але при його свіжих, не лікованих формах під час вагітності може бути генералізація процесу. Небезпечними для вагітних і породіль є генералізовані форми туберкульозу, ураження центральної нервової системи. Клінічні прояви туберкульозного менінгіту у вагітних і склад ліквору відповідають класичним показникам при цьому захворюванні, але початкові симптоми (нудота, блювота, головний біль) деколи розцінюють як гестоз. Міліарний туберкульоз і туберкульозний менінгіт розвиваються переважно (77 %) у другій половині вагітності або після пологів, і прогноз їх серйозний, хоча за умови своєчасної діагностики й лікування настає одужання.

Шкірні туберкулінові проби не протипоказані та не втрачають свого діагностичного значення під час вагітності. Зміни гемограми у хворих на туберкульоз вагітних жінок нашаровуються на відхилення, характерні для вагітності (анемія, прискорення ШОЕ, незначний лейкоцитоз), тому оцінка їх деколи утруднена. Проте збільшення відсотка паличкоядерних нейтрофілів, поява їх юних форм, еозинопенія і моноцитоз більше властиві для туберкульозу, ніж для фізіологічного перебігу вагітності. Часто розвивається гіпопротеїнемія, яка поглиблюється на фоні пізніх гестозів. Основними методами діагностики туберкульозу

залишаються виявлення МБТ у мокротинні та іншому біологічному матеріалі і рентгенологічне обстеження (рентгенографія), яке виконують за наявності клінічних показань у будь-який термін вагітності або після пологів.

На фоні розвитку епідемії ВІЛ-інфекції захворювання на туберкульоз, у тому числі, серед вагітних ВІЛ-інфікованих жінок, значно зростає. В результаті імунodefіциту клініка туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб є не типовою, а діагностика – утрудненою. Переважають позалегеневі та генералізовані форми інфекції. У ВІЛ-інфікованих осіб у разі зменшення кількості CD4-лімфоцитів нижче 200 клітин у 1 мкл можлива туберкулінова енергія.

Активний, поширений туберкульоз негативно впливає на стан фето-плацентарного кровообігу і підвищує ризик акушерських ускладнень. Мимовільні аборти і випадки мертвонародження у хворих на туберкульоз, особливо при генералізованих його формах, трапляються значно частіше, ніж у здорових жінок. Майже у 50 % хворих на туберкульоз є анемія вагітних або післяпологового періоду. Пізні гестози у хворих на туберкульоз жінок в 2,4 рази перевищують частоту цих ускладнень у здорових жінок, іноді завершуються розвитком тяжких ускладнень (легенево-серцево, ниркова недостатність тощо). Загроза передчасних пологів у хворих на активний туберкульоз жінок у 2–9 разів частіша, ніж у здорових жінок. За тяжких форм туберкульозу тривалість пологів вкорочена, що пояснюється зміною збудливості ЦНС впливом інтоксикації, гіпоксії. Передчасне відходження навколоплідних вод і слабкість пологової діяльності є також частішими, ніж у здорових жінок, ускладненнями пологів. Своєчасно розпочата інтенсивна хіміотерапія туберкульозу сприяє зменшенню кількості ускладнень і нормальному перебігу вагітності і пологів.

Клініка. Вроджений туберкульоз (при внутрішньоутробному інфікуванні) спостерігається рідко, переважно у дітей, народжених матерями, які мають генералізовані форми туберкульозу і специфічні ураження плаценти. Клініка вродженого туберкульозу нетипова. Часто діти помирають у перші дні життя на фоні раптового ціанозу або ж народжуються начебто здоровими, але через 5–10 днів втрачають масу тіла, у них підвищується температура, з'являється механічна жовтяниця (як наслідок стиснення жовчовивідних шляхів збільшеними лімфатичними вузлами), у разі ураження легень — симптоми тяжкої пневмонії, дихальна недостатність. Специфічний менінгіт при вродженому туберкульозі буває не часто, але ураження кісток при генералізованих формах є можливим.

Симптоми вродженого туберкульозу можуть бути від народження, але частіше виявляються після 2–3 тижня життя: гепатоспленомегалія (76 %), респіраторні розлади (72 %), підвищення температури тіла (48 %), лімфаденопатія (38 %), збільшення розмірів живота (24 %), пригнічення ЦНС (21 %), виділення з вуха (17 %), папулезні

висипання на шкірі (14 %), блювота (до 10 %), апное (до 10 %), жовтяниця (до 10 %), судоми (до 10 %), петехії (до 10 %).

Діагностика вродженої інфекції у новонароджених ґрунтується на виявленні туберкульозу у матері, наявності клінічних проявів та результатах параклінічного обстеження дитини. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки дозволяє виявити міліарний туберкульоз, збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів; УЗД – збільшення лімфатичних вузлів у черевній порожнині. У 1/3 випадків МБТ виділяють з спинномозковою рідиною. Підтвердженням туберкульозної природи захворювання є знаходження МБТ у шлунковому вмісті, трахеальному аспіраті, виділеннях з вухних раковин новонародженого, спинномозковій рідині. За необхідності виконують біопсію печінки, бактеріологічне та морфологічне дослідження лімфатичного вузла. Туберкулінові проби зазвичай негативні. Виділення МБТ з плаценти є фактором ризику, але не підтверджує вроджений туберкульоз.

Діагностика вродженого туберкульозу може бути утруднена, якщо мати має первинний, асимптоматичний або недиагностований туберкульоз. Запідозрити вроджений туберкульоз можна в наступних випадках: новонароджена дитина з пневмонією за умови неефективності стандартної антибактеріальної терапії; новонароджена дитина з високим лімфоцитозом у спинномозковій рідині, у якій не виділяються інші культури патогенів; новонароджена дитина з лихоманкою та гепатоспленомегалією.

Диференційний діагноз проводять між вродженим туберкульозом і сепсисом, пневмонією, вродженим інфекціями, такими, як сифіліс, цитомегаловірусна інфекція, токсоплазмоз, інфекція, спричинена вірусом простого герпесу.

Лікування. У разі підтвердження діагнозу вродженого туберкульозу дитині негайно призначають протитуберкульозні препарати першої лінії (при відсутності тестів на резистентність збудника): ізоніазид 10 мг/кг на день (внутрішньо або внутрішньом'язово) з піридоксином 20–25 мг/кг на день за умови грудного вигодовування; рифампіцин 15–20 мг/кг на день (внутрішньо або внутрішньовенно); піразинамід – 20–40 мг/кг на день (внутрішньо). Четвертим препаратом може бути амікацин. Рекомендації щодо застосування етамбутолу у дітей раннього віку дозі 15–25 мг/кг на день (внутрішньо) суперечливі. Протипоказані немовлятам стрептоміцин, етіонамід, протіонамід, офлоксацин. Кортикостероїди показані немовлятам з менінгітом: преднізолон у дозі 1 мг/кг на добу на протязі 6–8 тижнів.

Грудне вигодовування дозволено матерям з неактивним туберкульозом і з затихлими процесами, коли в легенях немає порожнини розпаду, коли є декілька негативних результатів дослідження мокротиння на МБТ у продовж не менше року. Матері-годувальниці продовжують хіміотерапію. Не

показані таким жінкам лише фторхінолони і циклосерин, але ці препарати призначають лише при мультирезистентному туберкульозі, коли грудне вигодовування дитини заборонене.

Профілактика полягає у своєчасному виявленні у вагітних та їх оточення туберкульозу, адекватному лікуванню туберкульозу під час вагітності. Хворим на активний туберкульоз вагітним негайно незалежно від терміну гестації починають поліхіміотерапію. За умови своєчасної діагностики туберкульозу і повноцінного лікування його результати у вагітних не гірші, ніж у невагітних жінок. Складною залишається проблема лікування генералізованого туберкульозу з поліорганными ураженнями.

Ізоніазид (обов'язково з вітаміном В6), рифампіцин, етамбутол та піразинамід не мають тератогенної дії; слід уникати лише стрептоміцину через його ототоксичність. Хворим на хіміорезистентний туберкульоз бажано уникати вагітності, тому що всі резервні протитуберкульозні препарати (за винятком ПАСК) протипоказані вагітним. До них належать: канаміцин, амікацин, капреоміцин, етіонамід і протіонамід, циклосерин, тіосемікарбазон, фторхінолони, кларитроміцин, азитроміцин.

Література

1. Протокол по впровадженню ДОТС-стратегії в Україні / Наказ МОЗ України від 24.05.2006 р. № 318. – Київ, 2006.
2. Про затвердження клінічного протоколу з лікування опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих захворювань у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД дітей / Наказ МОЗ України від 07.04.2006 № 206. – Київ, 2006.
3. Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз / Наказ МОЗ України від 28.01.2005 № 45. – Київ, 2005.
4. Статистичні дані: туберкульоз за 12 місяців 2010 р. Державна служба України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dssz.gov.ua>.
5. Савула М.М. Туберкульоз і вагітність. / М.М. Савула, М.І. Сахелашвілі, Ю.І. Сливка. – Тернопіль: ТДМУ, 2007. – 192 с.
6. Neonatology; ed. by R. A. Polin, J. M. Lorenz. – Cambridge University Press, 2008. – 585 p.
7. Satti K. Congenital Infections, Part II: Parvovirus, Listeria, Tuberculosis, Syphilis, and Varicella / F. Satti, S. A. Ali, J.-H. Weitkamp // NeoReviews. – 2010. – № 11 (8). – P. e681 – e695.
8. Pediatric Tuberculosis [Електронний ресурс] / V. Batra, J. Y. Ang [et al.]. – Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/969401-overview#aw2aab6c25>.
9. Update on TORCH Infections in the Newborn Infant: Advances in Congenital Infections [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.medscape.com/viewarticle/472409_7.
10. Peng W. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009 / W. Peng, J. Yang, E. Liu // *Pediatr Pulmonol.* – 2011. – 46(12). – P.1215-24 (doi: 10.1002/ppul.21490).

ВРОЖДЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Н.Л. Аръяев, Н.В. Котова

Одесский национальный медицинский
университет
(г.Одеса, Украина)

Резюме. В лекции представлена эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, специфическое лечение и профилактика врожденного туберкулеза.

Ключевые слова: врожденный туберкулез.

CONGENITAL TUBERCULOSIS

M. L. Aryayev., N. V. Kotova

Odessa National
Medical University
(Odessa, Ukraine)

Summary. The epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, specific treatment and prophylaxis of congenital tuberculosis are presented in the lecture.

Keywords: congenital tuberculosis.