

Милиарный туберкулёз

Милиарный туберкулёз - это острейшая форма гематогенного туберкулеза (ТБ) с высоким риском смертельного исхода, который может возникнуть в результате прогрессирующей первичной инфекции или при реактивации латентного очага с последующим распространением через кровоток. Термин милиарный ТБ, в настоящее время, используется для обозначения всех форм прогрессирующего широко распространённого гематогенного ТБ. Широкий спектр патологических изменений определяется размером бациллярного инокулята, вирулентностью МБТ и статусом иммунного ответа хозяина. Он варьируется от редкой, но острой молниеносной формы из-за выброса казеозных и некротических масс в кровь с инертным и анергическим ответом, очень низким количеством CD4 + Т-клеток со скудным образованием или отсутствием гранулем; эта форма заболевания диагностируется только при вскрытии. С другой стороны, если туберкулезная бактериемия незначительна с образованием нескольких бугорков, этот дискретный тип генерализованной диссеминации обычно не имеет непосредственного клинического значения, хотя эти бугорки служат «семенными грядками» для более позднего развития ТБ органов. Между этими двумя патологическими и клиническими крайностями лежит спектр патологий разной степени тяжести. Более распространенный классический милиарный ТБ напоминает молниеносную форму.

Достоверных статистических данных распространения милиарного ТБ нет, но в различных клинических исследованиях среди иммунокомпетентных взрослых он составляет менее 2% всех случаев туберкулеза и до 20% всех случаев внелегочного ТБ.

Долгое время милиарный ТБ считался в основном детской болезнью. Однако за последние три десятилетия он все чаще распознается и у взрослых, в особенности пожилых. Считается, что эта изменяющаяся эпидемиологическая тенденция обусловлена несколькими причинами (вирус иммунодефицита человека / синдром приобретенного иммунодефицита, постоянно увеличивающийся список причин иммуносупрессии и т.д.).

К факторам риска милиарного ТБ относятся:

- дети до 5 лет
- ВИЧ / СПИД
- алкоголизм
- недостаточное питание
- хроническое заболевание почек
- сахарный диабет
- онкологические заболевания
- беременность и послеродовой период

- гемодиализ
- состояние после гастрэктомии
- трансплантация органов
- системные заболевания соединительной ткани
- силикоз
- длительное применение кортикостероидов, иммунодепрессантов, цитотоксических препаратов, некоторых иммуномодуляторов (TNF-ингибиторы) .

Первыми появляются выраженные симптомы интоксикации: слабость, потливость, ухудшение аппетита, повышение температуры тела, которая быстро повышается до 38-39°C (лихорадка гектического типа), головная боль, иногда диспептические расстройства. Возможны бред, спутанность или временная потеря сознания. Иногда появляется кашель, чаще сухой, реже - со скудной слизистой мокротой. Характерна одышка и акроцианоз, тахикардия. Несмотря на наличие выраженных изменений в легких (диссеминация по всем полям), физикальные данные (тимпанический звук, ослабленное или жесткое дыхание, иногда с небольшим количеством сухих хрипов) скудные, появляются на 7-10 день. Несоответствие между одышкой и цианозом, с одной стороны, и отсутствием физикальных данных с другой - должно насторожить врача и заподозрить наличие туберкулезного процесса. Рентгенологические данные появляются не сразу, а только на 7-10 день, при этом характерна двухсторонняя, симметричная, тотальная диссеминация однотипных мелких очагов малой интенсивности. При постановке кожных проб для милиарного ТБ характерна отрицательная анергия вследствие иммунодефицита. При микроскопическом исследовании мокроты МБТ не обнаруживаются, поэтому важное диагностическое значение имеют молекулярно-генетические исследования (*Xpert* MTB/RIF) и ВАСТЕС с определением теста на лекарственную чувствительность МБТ.

В клинических условиях диагностика милиарного ТБ осуществляется на совокупности:

- **анамнеза** (в детском возрасте – сведения о БЦЖ вакцинации), перенесенные и сопутствующие заболевания (плеврит, ВИЧ-инфекция), прием иммуносупрессивных препаратов, социальные условия;
- **клинических проявлении**, соответствующих диагнозу туберкулеза (гипертермия, потеря веса, анорексия, тахикардия, ночная потливость и т.д.);
- **классического радиологического рисунка** (мономорфные, просовидные очаги на 7-10 день болезни) или соответствующих изменений (мелкие очаги на фоне двустороннего диффузного ретикулонодулярного поражения легких) на обзорной рентгенограмме или компьютерной томографии грудной клетки;
- **результатов молекулярно-генетических, бактериологических, гистопатологического исследований.**

Диагностика милиарного ТБ может быть трудной, поскольку клинические проявления могут быть атипичными и неспецифическими, рентгенограммы грудной клетки не всегда выявляют классический милиарный паттерн во время первоначального проявления. Следовательно, для

ранней диагностики милиарного ТБ требуется высокий индекс клинической подозрительности и систематический подход к диагностическому тестированию. В идеале пациенты с милиарным ТБ должны быть госпитализированы для прохождения полного диагностического обследования. Тщательное медицинское обследование для выявления диагностических ключей, таких как периферическая лимфаденопатия, холодный абсцесс, плевральный выпот, асцит и т.д., поможет в получении тканей и биологических жидкостей для подтверждения диагноза. Обследование глазного дна для выявления бугорков сосудистой оболочки необходимо проводить у всех пациентов с подозрением на милиарный ТБ. Особые усилия также следует направить на документирование наличия туберкулезного менингита, поскольку это имеет терапевтическое значение. Для установления милиарного паттерна полезны такие методы визуализации, как КТ и МРТ. В сочетании с ультрасонографией КТ, МРТ и ПЭТ могут помочь в определении степени поражения систем органов при милиарном ТБ. Пациентам, при возможности, должны проводиться биопсия из различных участков органов, пункционная биопсия печени, аспирация и биопсия костного мозга, G-Xpert, мазок мокроты и исследование посевов, включая тестирование лекарственной чувствительности. Среди людей, живущих с ВИЧ, особенно с низким показателем CD4 (≤ 100) определённую диагностическую ценность имеет липоарабиноманновый тест бокового сдвига (LF-LAM).

В большинстве стран для классификации клинических нозологий используется международная классификация болезней (МКБ- ICD); поэтому для определения случаев милиарного ТБ целесообразно придерживаться его 10 или 11 пересмотру (они идентичны). В Рубрике A19 включены все клинические варианты милиарного ТБ.

Модифицированные полностью пероральные короткие режимы лечения РУ-ТБ (МКРЛ), предложенные в рамках операционного исследования, построены в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2019 г. относительно состава схем и количества эффективных препаратов с использованием всех лекарственных средств из группы А, группы В и деламанида из группы С. Для операционного исследования выбрана продолжительность лечения - 39 недель на основании имеющихся данных о том, что стандартизированный укороченный режим лечения РУ-ТБ с применением инъекционного препарата не уступает более продолжительному режиму ВОЗ 2011 г., а полностью пероральный укороченный режим с применением Vdq безопасно улучшает результаты лечения пациентов по сравнению со стандартизированным укороченным режимом. К критериям исключения операционного исследования относится милиарный ТБ, потому что **милиарный ТБ является генерализованным процессом, обычно требующим продолжительного лечения.**

-
1. Vohra S, Dhaliwal HS. Miliary Tuberculosis. [Updated 2020 aug25] in: StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing, 2021.Jan.Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562300>
 2. Vohra S, Dhaliwal HS. Miliary Tuberculosis. [Updated 2020 aug25] in: StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing, 2021.Jan.Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562300>

3. Bernardo J. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of military tuberculosis. UpDate: 2021, Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-miliary-tuberculosis>;
4. Исследования модифицированных краткосрочных схем лечения РУ-ТБ исключительно пероральными средствами. Протокол оперативного исследования. Европейская программа по исследованиям туберкулёза, версия 11;
5. Daniel Murrell, M.D., Nancy Moyer, M.D. Miliary tuberculosis, Updated on May 1, 2018, <https://www.healthline.com/health/miliary-tuberculosis>
6. Surendra K. Sharma, Alladi Mohan, Animesh Sharma. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe, J. Clin Tuberc Other Mycobact Dis, vol.3. 2016, pages13-27, ISSN 2405-5794, <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2016.03.003>;
7. Madkour M.M. (2004) Miliary/disseminated Tuberculosis. In: Madkour M.M (eds) Tuberculosis. Springer, Berlin> Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-18937-1_18;
8. Sayantan Ray¹, Arunansu Talukdar, Supratip Kundu, Dibbendhu Khanra, Nikhil Sonthalia. Diagnosis and management of miliary tuberculosis: current state and future perspectives. Ther Clin Risk Manag, 2013;9:9-26. doi: 10.2147/TCRM.S29179. Epub 2013 Jan <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23326198/>
9. Surendra K. Sharma, Alladi Mohan, Abhishek Sharma, Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. Indian J Med Res. 2012 May; 135(5): 703–73; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401706/>