

**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ
И ФАРМАЦИИ им. „НИКОЛАЕ ТЕСТЕМИЦАНУ”**

**Факультет Резидентуры
КАФЕДРА ПНЕВМОФТИЗИОЛОГИИ**

Эвелина ЛЕСНИК Алина МАЛИК

**ТУБЕРКУЛЕЗ
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ**

*Методические рекомендации для практических работ,
семинаров и индивидуальных занятий*

**КИШИНЭУ
2022**

**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ
И ФАРМАЦИИ им. „НИКОЛАЕ ТЕСТЕМИЦАНУ”**

**Факультет Резидентуры
КАФЕДРА ПНЕВМОФТИЗИОЛОГИИ**

Эвелина ЛЕСНИК Алина МАЛИК

ТУБЕРКУЛЕЗ ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

*Методические рекомендации для практических работ,
семинаров и индивидуальных занятий*

**КИШИНЭУ
Издательско-Полиграфический Центр *Medicina*
2022**

CZU: 616.24-002.5(07)

Л 503

Рекомендовано к публикации Центральным Методическим Советом Государственного Университета Медицины и Фармации им. „Николае Тестемицану”, Республики Молдова, протокол № 5, с 05.07.2021.

Авторы:

Лесник Эвелина, кандидат медицинских наук, доцент

Малик Алина, кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры.

Рецензенты:

Устиян Аурелия, кандидат медицинских наук, профессор-консультант

Джугостран Валерий, доктор медицинских наук, профессор.

В редакции авторов.

Компьютеризированное макетирование: *Феодосия Канрари*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Лесник, Эвелина.

Туберкулез: Общие сведения: Методические рекомендации для практических работ, семинаров и индивидуальных занятий / Эвелина Лесник, Алина Малик; Государственный университет медицины и фармации им. „Николае Тестемицану”, Факультет Резидентуры, Кафедра пневмофтизиологии. – Кишинэу: CEP *Medicina*, 2022. – 71 p.: fig., tab.

Bibliogr.: p. 70-71 (24 tit.). – În red. aut. – 50 ex.

ISBN 978-9975-82-267-1.

616.24-002.5(07)

Л 503

ISBN 978-9975-82-267-1

© CEP *Medicina*, 2022

© Э. Лесник, А. Малик, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Вступительное примечание	4
Список сокращений	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ТЕМА 1. История туберкулеза	11
Основа организации эпидемиологического надзора за туберкулезом на современном этапе	17
Резюме первой темы	21
ТЕМА 2. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Молдова и в мире	22
Резюме второй темы	29
ТЕМА 3. Этиология туберкулеза	31
Устойчивость к физическим и химическим агентам	33
Резюме третьей темы	34
ТЕМА 4. Источники и пути и передачи инфекции <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	36
Восприимчивое население и группы повышенного риска.....	39
Резюме четвертой темы	46
ТЕМА 5. Иммунный ответ и патогенез туберкулезной инфекции	47
Резюме пятой темы	52
ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	54
ПРАКТИЧЕСКАЯ РАБОТЫ	63
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....	66
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	70

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕЧАНИЕ

Методические рекомендации для практических занятий, семинаров и индивидуальной работы были составлены в соответствии с действующим положением о научно-методических публикациях, разработанных в Государственном Университете Медицины и Фармации им. „Николае Тестемицану”. Этот документ направлен на предоставление информации, используемой в процессе преподавания, обучения и оценки, описанного в учебной программе дисциплины пневмофтизиология, и показывает, как передавать знания, применяя процедуры, установленные в действующей аналитической программе дисциплины.

Целевая группа – студенты медицинских ВУЗов, обучающиеся по специальности Пневмофтизиология. Предлагаемая тематика представляет собой вводные понятия по специальности, установленные в контексте национальных и международных рекомендаций. В содержание рекомендаций включены фундаментальные представления о туберкулезе, эпидемиологические показатели в контексте эндемической ситуации на национальном и международном уровне, элементы этиологии туберкулезной инфекции, особенности передачи, патогенез и цикл туберкулезной инфекции у человека. Содержание полностью соответствует учебному плану дисциплины, включает вводную тему по специальности и отражает теоретические и практические знания, которыми должны обладать студенты, ординаторы и резиденты.

В качестве теоретической поддержки для разработки данного методического руководства были использованы национальные стандарты, международные рекомендации и научно-методологические работы зарубежных и национальных ученых с международно-признанной репутацией. В этом руководстве были использованы

различные методы и процедуры обучения, интегрированные в учебный процесс по Пневмофизиологии.

Профессиональные навыки, приобретенные в результате обучения, будут включать эпистемологические, исследовательские, коммуникативные и метакогнитивные навыки. Обязательными разделами, включенными в эти методические рекомендации, были: редакционная страница, страница с указанием этапов утверждения, вступительное примечание, тема, цель и задачи, информационный материал и методика обучения в соответствии с учебной программой дисциплины, тесты для самоконтроля, библиографические ссылки и пояснительный словарь.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПМП	– Первичная медицинская помощь
КУМ	– Кислотоустойчивая микобактерия
БАКТЕК	– Жидкая питательная среда
ДОТ	– Лечение под наблюдением
DOTS	– Стратегия борьбы с ТБ. Лечение под непосредственным наблюдением коротким курсом
DOTS Плюс	– Стратегия ВОЗ для менеджмента устойчивого туберкулеза
Е	– Этамбутол
Н	– Изониазид
ВИЧ	– Вирус иммунодефицита человека
ИФП	– Институт Фтизиопульмонологии им. К. Драганюка
LJ	– Lowenstein-Jensen
МБТ	– <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
МЛУ - ТБ	– Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МЗ	– Министерство Здравоохранения
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
НПКТ	– Национальная Программа по Контролю Туберкулеза
R	– Рифампицин
S	– Стрептомицин
СПИД	– Синдром Приобретенного Иммунодефицита
ТБ	– Туберкулез
ТЛЧ	– Тестирование Лекарственной Чувствительности
ШЛУ ТБ	– Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
Z	– Пиразинамид

ВВЕДЕНИЕ

Методические рекомендации для практических занятий, семинаров и индивидуальной работы были созданы в соответствии с обновленным положением о научно-методических публикациях, разработанных в Государственном университете медицины и фармации им. „Николае Тестемицану”. Этот документ направлен на представление темы в соответствии с действующей учебной программой по дисциплине пневмофтизиология, правилами и требованиями к обучению с выделением практической применимости полученных знаний.

После названия обсуждаемой темы будут указаны цель и задачи с определением продолжительности деятельности. Цели соответствуют тем, которые определены в действующей учебной программе дисциплины пневмофтизиология. Они включены в материалы и методы, необходимые для выполнения практической работы. Для самооценки учащегося представлены вопросы и темы, которые необходимо изучить для индивидуальной подготовки на основе представленной информации. Литературные источники для самостоятельного обучения и указание номера источника в разделе библиографических ссылок являются обязательными.

Тема 1: История туберкулеза. Эпидемиологические показатели туберкулеза в Республике Молдова и в мире. Этиология туберкулеза. Пути передачи туберкулезной инфекции и источники туберкулезной инфекции. Патогенез туберкулезной инфекции.

Цель: сформировать специфические навыки в области истории, этиологии и патогенеза туберкулеза.

Задачи:

1. Определение туберкулеза, сведения об ученых, внесших вклад в развитие специальности.

2. Знание и применение эпидемиологических показателей для характеристики эндемии туберкулеза в Республике Молдова и во всем мире.
3. Знание этиологии туберкулеза, особенностей возбудителя, путей передачи туберкулезной инфекции и источников инфекции.
4. Знание общей характеристики туберкулезной инфекции и ее дифференциации от активного туберкулеза.
5. Перечень факторов риска заболевания и определение групп высокого риска заболевания в текущем эпидемиологическом контексте.

Длительность: лекция – 1 академический час и практическое занятие – 6 академических часов.

Материалы и методология преподавания

В учебно-методическом процессе используются различные методы и приемы обучения для повышения эффективности усвоения практических знаний и навыков. Приобретение, усвоение теоретических знаний и практических навыков осуществляется путем интерактивного прослушивания вводного курса по специальности. Студент должен посетить лекцию продолжительностью одного академического часа. Затем учебный процесс продолжается на практических занятиях. Присутствие студента на практических занятиях обязательно. Отсутствие студента на практической работе влечет недопуск к экзамену или дифференцированному зачету. Учебная деятельность студента в аудитории работ предполагает интерактивное участие в уроке с итоговым изложением темы, рассматриваемой во время лекции, интерактивное общение с преподавателем практической работы (лектором, доцентом) с объяснением, описанием, демонстрацией и иллюстрацией информации.

Методы обучения включают основные современные методики, специфичные для взаимодействия между областью медицины и педагогики, рекомендованные модулем „Психопедагогика для преподавателей”, разработанный кафедрой менеджмента и психологии.

Особое внимание было уделено применению метода проблемно-ориентированного обучения и применению метода аргументации на основе клинического случая. Это тематическое исследование было использовано для развития клинического мышления студентов в качестве основного инструмента обучения в медицинском образовании. Был рассмотрен стратегический подход к обучению, получению знаний и оценке с использованием новых программных электронных платформ: Google meet, Zoom, Moodle.

Оценка студента проводится систематически во время практической работы. Это включает в себя разные методы: устные, письменные, тесты, ситуационные задачи с физическим присутствием и дистанционно (онлайн). Во время практического занятия студент оценивается на основе контрольной работы, деятельности у постели пациента, оценки практических знаний по предмету, решения ситуационных задач.

Следующие вопросы, рассматриваемые в данных методических рекомендациях, включены в итоговый контрольный тест, а также в экзамен/дифференцированный зачет:

1. Краткая история туберкулеза. Ученые, внесшие вклад в развитие специальности. Борьба с туберкулезом в современном эпидемиологическом контексте.
2. Эпидемиология туберкулеза. Эпидемиологические показатели ситуации в мире и в Республике Молдова.
3. Этиология туберкулеза. Род семейства *Mycobacteriaceae*. Классификация этиологического агента. Биохимическая структура этиологического агента. Морфология. Характеристика развития на питательных средах. Естественная устойчивость к физическим и химическим воздействиям.
4. Пути передачи туберкулезной инфекции. Источники туберкулезной инфекции. Механизмы передачи инфекции в организме человека.
5. Патогенез туберкулеза. Стадии туберкулезного заражения. Морфопатология туберкулезной инфекции.

6. Реакция организма на туберкулезную инфекцию. Экспериментальный туберкулез. Феномен Коха. Механизм иммунного ответа организма на туберкулезную инфекцию. Реакция организма на туберкулин. Защитный иммунитет против туберкулезной инфекции. Особенности реакции гиперчувствительности замедленного типа.
7. Эволюция туберкулезной инфекции. Роль внешних и внутренних факторов в развитии туберкулезной инфекции. Цикл туберкулезной инфекции у человека. Особенности дифференциации туберкулезной инфекции.

Важным компонентом самооценки студента является выполнение тестов и ситуационных задач, прилагаемых к работе.

ТЕМА 1 . ИСТОРИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Цель практической работы и семинара на уровне познания заключалась в том, чтобы сформировать навыки в области истории туберкулеза и специальности фтизиопульмонологии, ознакомление с учеными, внесшими свой вклад в борьбу с туберкулезом, а также международную и национальную политику, проводимую в области борьбы с туберкулезом.

Задачи:

- Анализ истории туберкулеза и демонстрация знаний в этой области.
- Изучение истории развития специальности фтизиопульмонологии и оценка роли ученых в развитии специальности.
- Изучение международной и национальной политики в области борьбы с туберкулезом.

Вид деятельности – теоретический и предполагает изучение представленной информации и документов о законодательных мероприятиях в сфере туберкулеза.

Продолжительность обучения вводного курса по туберкулезу составляет один академический час и практическая деятельность – шесть академических часов.

Анализ контекста

Туберкулез – это заразное инфекционное заболевание, вызываемое комплексом *Mycobacterium tuberculosis*, в который входят виды *Mycobacterium tuberculosis hominis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis africanum*, *Mycobacterium microtti*. Туберкулез может поражать любой орган или часть тела, но чаще всего легкие.

Туберкулез – болезнь человеческого сообщества, известная более 100 000 лет назад. В археологических находках с древних времен были идентифицированы повреждения позвоночника (болезнь

Потта) и легочные каверны. Туберкулез костей был обнаружен у *Homo erectus* возрастом 500 000 лет, найденной в Турции. Первое название болезни дал Гиппократ, назвав ее „phthisis”, и описывал ее как тяжелую чахотку со смертельным исходом. В Ветхом Завете описана эпидемия чахоточного заболевания, „schachepheth”, связанного с туберкулезом. Аристотель (384-322) описал скрофулодермию, туберкулез шейных лимфатических узлов с кожными свищами. В средневековье английские короли лечили пациентов со скрофулодермией (туберкулез шейных лимфатических узлов) с фистулизацией „королевским прикосновением”. Современное определение туберкулеза было приписано Иоганну Шонлейну (1834 г.), благодаря множественным бугоркам, которые он обнаружил в легких больных.

Промышленная революция конца семнадцатого века и первых десятилетий восемнадцатого века показала масштабы эпидемии туберкулеза в Западной Европе. Ее называли „белой чумой”, потому что она ассоциировалась с перенаселенностью городов и плохой санитарией. Туберкулез также был известен как романтическая болезнь. Художники увековечили больных туберкулезом в медленной агонии, которая приводила к неминуемой смерти. В XVIII веке туберкулез так романтизировали, что сын Александра Дюма писал: „Было модно страдать от легких; все были пьяны, особенно поэты, это было нормальным, хорошим делом проливать кровь на любые эмоции, и было сенсационно умереть до 30 лет”.

История показывает, что туберкулез не выбирает, и многие известные личности были больны:

Короли и политики – кардинал Ришелье (1585-1642), Мохамед Али (1876-1948), Нельсон Манделла (1918-2013) и др.

Писатели: Александр Поуп (1688-1744), Иоганн Вольфганд фон Гете (1749-1832), Фридрих Шиллер (1759-1805), Эмили Бронте (1818-1848), Федор Достоевский (1821-1881), Антон Чехов (1860-1904), Дэвид Лоуренс (1885-1930), Джордж Оруэлл

(1903-1950), Юлия Хашдеу (1869-1888), Оноре де Бальзак (1799-1850) и др.

Музыканты: Луиджи Боккерини (1743-1805), Николо Паганини (1782-1840), Игорь Стравинский (1882-1971), Фредерик Шопен (1810-1849) и др.

Ученые: Александр Грехем Белл (1847-1922), Дмитрий Менделеев (1834-1907) и др.

Туберкулез был увековечен Сандро Боттичелли в картине „Рождение Венеры” (it. *Nascita di Venere*) в 1484 году. В роли богини Венеры он изобразил свою платоническую любовь Симионетту Веспуччи, умершую от туберкулеза в возрасте 20 лет.

Ученые, внесшие вклад в развитие специальности.

Первые описания туберкулеза принадлежали Гиппократу (460 г. до н.э.), который предположил, что это генетически передаваемое заболевание, и назвал его „phthisis”, по-гречески „истощение”. Соранус (2 век до н.э.) описал клиническую картину туберкулеза. Джироламо Франкасторо (1478-1553) установил заразную природу болезни. Андреас Везалий (16 век) установил полости в легких, пораженных туберкулезом. Сильвиус де ла Бо из Амстердама (1617-1655), известный как Сильвий, описал симптомы и небольшие узелки, наблюдаемые при вскрытии трупов, назвав их бугорками. В 17ом веке началась регистрация больных туберкулезом. Персиваль Потт (1762) описал туберкулез позвоночника, в результате чего болезнь получила название в честь Потта. Антонио Кокки (1762) представил процедуру лечения больных туберкулезом в больших вентилируемых помещениях, подверженных воздействию солнечного света. Рене Теофиль Гиацинт Лаенек (1781-1826) определил клиническую симптоматику больных туберкулезом в зависимости от анатомических форм заболевания и легочные звуки, выявляемых при аускультации легких с помощью изобретенного им стетоскопа. Лаенек умер от туберкулеза легких и туберкулеза кожи путем прямого заражения при вскрытии трупов. Томас Уиллис

(1621-1675) описал милиарный туберкулез. Карл Эрнст Ранке (1870-1926) дифференцировал эволюцию туберкулезной инфекции и определил комплекс Ранке. Жан-Антуан Виллемен (1827-1892) продемонстрировал экспериментальный туберкулез, привив кроликам продукты, полученные от больных туберкулезом, и доказал, что туберкулез является инфекционным и заразным заболеванием. Иоганном Шонляйном (1839) было дано название болезни – туберкулез, которое он аргументировал множеством бугорков (туберкулы), обнаруженных в легких больных туберкулезом. Рудольф Вирхов (1821-1902) описал микроскопические проявления туберкулезного воспаления и клеточные компоненты туберкулезной гранулемы. 24-го марта 1882 года Роберт Кох сообщил Берлинскому физиологическому обществу об открытии этиологического агента, который он описал как розовые бациллы при окрашивании алкоголем и метиленовым синим, сгруппированные в группы, расположенные внутри или вне клетки, и назвал их вирусом туберкулеза. В 1883 г. этиологический агент был переименован в *Mycobacterium tuberculosis*. С 1912 года микобактерии туберкулеза называют палочкой Коха. По предложению Международного союза по туберкулезу в 1999 году Всемирным днем борьбы с туберкулезом стало 24 марта, который отмечается каждый год с 2003 года.

При микроскопическом исследовании образцов, собранных у больных туберкулезом, в настоящее время используется окрашивание по Цилю-Нильсону, которое было изобретено Францем Цилем (1859-1926) и патологом Фридрихом Нильсеном (1854-1898). Это окрашивание, которое идентифицирует устойчивые к кислотам и спиртам организмы и использует фуксин Циля (карболовый фуксин), гидроксид калия (КОН), спирт и метиленовый синий. Создание питательных сред для роста микобактерий было изобретением Р. Коха. Метод, описанный Р. Кохом, состоял в модификации процедуры, описанной Тиндалем, путем свертывания коровьей или овечьей сыворотки при повторном нагревании до 58 °С в пробирках для получения как можно большей поверхности посева для образцов.

Р. Кох сформулировал 3 постулата, согласно которым можно установить диагноз туберкулеза:

1. этиологический агент должен быть обнаружен в пораженной или нормальной ткани;
2. этиологический агент, должен быть выделен культивированием на питательных средах;
3. инокуляция образцов, собранных у пациента (мокрота, гной, инфицированная ткань) животным (морским свинкам, кроликам и кошкам) вызывает те же типы поражений, что и у пациентов, и смерть животного наступает через 8 недель.

В 1890 г. Р. Кох извлек туберкулин из культуры микобактерий. Путем введения дозы вирулентных бацилл подкожно морским свинкам он обнаружил развитие подкожного узелка, который через две недели перерос в изъязвление и выделение творожистых масс. После того, как новая инокуляция была проведена через 8 недель, реакции были менее выражены и были отнесены к иммунной реакции, определенной как реакция гиперчувствительности замедленного типа. Это явление было описано Кохом в 1891 году и получило название феномена Коха. За свои открытия Р. Кох в 1905 году получил Нобелевскую премию.

Извлечение большого количества туберкулина Леоном Чарльзом Альбертом Кальметтом (1863-1933) из микобактериальных культур положило начало эре лечения туберкулеза с помощью туберкулинизации, которая, в свою очередь, потерпела неудачу. Однако введение туберкулина большому количеству людей позволило идентифицировать „реагенты”, то есть людей, которые отреагировали положительно, и выявить туберкулезную инфекцию. В 1907 году Клеменс фон Пирке извлек очищенный туберкулин и определил типы реакций кожи после применения раствора туберкулина. Описание кожной реакции в внутрикожном введение туберкулина принадлежит Шарлю Манту (1910). Кальмет и Камилла Герен в период с 1908 по 1921 год культивировали более 200 раз штамм *Mycobacterium bovis*. Полученный штамм потерял свою вирулентность, но

сохранил свою иммуногенность, таким образом была получена вакцина БЦЖ (*Calmette Guérin bacillus*). Вакцинация БЦЖ значительно снизила частоту тяжелых форм туберкулеза во всем мире.

В 1895 году Вильгельм Конрад Рентген (1845-1923) открыл рентгеновские лучи и сделал первые рентгенограммы грудной клетки больных туберкулезом. В 1901 году он получил Нобелевскую премию по физике.

До эры противотуберкулезных препаратов борьба с туберкулезом велась посредством отдыха, хорошего питания, медицинского обслуживания и хирургических методов лечения коллапса легких (искусственный пневмоторакс, торакопластика и резекция легкого). В 1943 году Альберт Шац, под научным руководством Селмана Ваксмана, открыл стрептомицин и его антимикобактериальное действие. В 1952 году Нобелевская премия была присуждена Селману Ваксману. Однако быстрое развитие лекарственной устойчивости и терапевтическая неэффективность были продемонстрированы вскоре после начала лечения туберкулеза стрептомицином. За этим последовало открытие парааминосалициловой кислоты (ПАСК) в 1952 году. В дальнейшем использовались терапевтические схемы, сочетающие стрептомицин и ПАСК. Пиразинамид был открыт Маккензи в 1949 году, а бактерицидная активность была продемонстрирована Кушнером. Изониазид был синтезирован в лабораториях Hoffman-LaRoche и в Институте медицинских исследований компании Squibb. В 1952 году он был использован для лечения туберкулеза как Тубазид. Этамбутол был синтезирован Laderle Laboratories. Рифампицин был последним препаратом первой линии с антимикобактериальными свойствами, который был идентифицирован в 1972 году и до сих пор используется для лечения туберкулеза. Хотя с момента открытия первого препарата с антимикобактериальным действием прошло более 70 лет, терапевтический арсенал не расширился и в настоящее время является проблемой для научных исследователей.

Основа организации эпидемиологического надзора за туберкулезом на современном этапе

Туберкулез поражает уязвимое население с неустойчивым экономическим положением и принадлежностью к эпидемиологическим группам высокого риска. В 1993 году Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила туберкулез глобальной чрезвычайной ситуацией. В 2000 году Республика Молдова утвердила Национальную Программу по Контролю и Профилактике Туберкулеза, которая положила начало реализации стратегии DOTS (краткосрочная химиотерапия под непосредственным наблюдением), рекомендованной ВОЗ-ом в рамках пилотного проекта, который охватил город Кишинев и был расширен в 2005 г. до национального масштаба. В настоящее время мероприятия, направленные на снижение заболеваемости туберкулезом в Республике Молдова, определены в рамках Национальной программы по борьбе с туберкулезом на 2016-2020 гг. (Постановление Правительства № 1160 от 20 октября 2016 г.) разработанной в соответствии с положениями Закона о здравоохранении №. 411-XIII от 28 марта 1995 г., Закон № 10-XVI от 3 февраля 2009 г. о государственном надзоре за общественным здоровьем, Закон № 153-XVI от 4 июля 2008 г. о борьбе с туберкулезом и профилактике туберкулеза и Стратегия „Ликвидировать туберкулез” на 2015-2035 гг., рекомендованная Всемирной Организацией Здравоохранения.

Задачи НПБТ 2016-2020 заключаются в:

1. Обеспечение всеобщего доступа к ранней диагностике всех форм туберкулеза с выявлением к концу 2020 г. не менее 85% от расчетного общего числа случаев туберкулеза, устойчивого к рифампицину, или туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.
2. Обеспечение всеобщего доступа к лечению посредством подхода, ориентированного на пациента, достижение показателя успешности лечения в новых случаях бактериологически подтвер-

жденного туберкулеза легких не менее 85% и среди новых случаев туберкулеза с устойчивостью к рифампицину или туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью не менее 75 % к 2020 году.

3. Осуществление синергетических мероприятий с другими национальными программами здравоохранения и снижение бремени сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ до 5%.
4. Обеспечение мер профилактики туберкулеза и поддержание уровня вакцинации новорожденных БЦЖ на уровне не менее 95%.
5. Укрепление потенциала системы здравоохранения для обеспечения эффективной борьбы с туберкулезом.
6. Разработка и применение новых методов и инновационных мероприятий в области борьбы с туберкулезом.
7. Усиление участия общества и неправительственных организаций в борьбе с туберкулезом посредством подхода, ориентированного на пациента.

Цели Стратегии „End TB”, принятой Всемирной ассамблеей здравоохранения в мае 2014 г., являются моделью для прекращения эпидемии туберкулеза. Стратегия предусматривает мир, свободный от туберкулеза, с нулевым уровнем смертности, заболеваемости и семей, страдающих от ТБ. Цель Стратегии – остановить распространение туберкулеза за счет обеспечения всеобщего доступа к профилактике, диагностике и лечению во всех странах, способствуя достижению конечной цели – прекращению эпидемии туберкулеза. В Стратегии до 2035 года были поставлены цели снизить уровень смертности от туберкулеза на 95% и заболеваемость на 90% в период с 2015 по 2035 год, а также гарантировать, что ни одна семья не будет обременена катастрофическими расходами из-за туберкулеза. Задача Стратегии до 2025 года заключалась в снижении уровня смертности от туберкулеза на 75% по сравнению с контрольным показателем 2015 года и снижении заболеваемости на 50% в том же году.

Определены стратегические направления стратегии „End TB”:

1. Усиление мер по ликвидации туберкулеза путем укрепления систем здравоохранения для решения проблем туберкулеза и профилактики туберкулеза с лекарственной устойчивостью;
2. Содействие межотраслевому сотрудничеству для устранения социальных факторов и факторов риска туберкулеза;
3. Установление национального, регионального и международного партнерства с заинтересованными сторонами, включая гражданское общество и местные сообщества;
4. Сотрудничество в разработке и использовании новых методов диагностики, лечения, а также первичной и вторичной профилактики;
5. Содействие рациональному использованию существующих ресурсов, выявление пробелов и мобилизация дополнительных ресурсов, способных обеспечить устойчивость продвигаемых действий;
6. Продвижение этики в отношении туберкулеза, прав человека и социальной справедливости, что должно быть включено во все стратегические мероприятия.

Стратегия основана на трех столпах:

1. Уход и профилактика, ориентированные на пациента;
2. Система смелой политики и комплексной помощи;
3. Активизация исследований и инноваций в области туберкулеза.

Мероприятия предназначенные для каждого столпа:

- 1. Комплексный, ориентированный на пациента уход и профилактика:**
 - А. Систематический скрининг контактов и групп высокого риска заболевания;
 - Б. Ранняя диагностика всех форм туберкулеза и обеспечение всеобщего доступа к методам определения чувствительности противотуберкулезных препаратов, включая использование быстрых молекулярно-генетического тестов;

- В. Обеспечение равного доступа к качественному и непрерывному лечению для всех больных туберкулезом, включая лекарственно-устойчивый туберкулез, и поддержка пациентов для облегчения приверженности к лечению;
 - Г. Содействие совместной деятельности в области лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции, а также лечения сопутствующих заболеваний;
 - Д. Ведение латентной туберкулезной инфекции, профилактическое лечение людей в группах высокого риска и вакцинация БЦЖ.
- 2. Смелые политики и интегрированные системы поддержки:**
- А. Политическая приверженность при адекватно выделенных ресурсах, включая осуществление всеобщей политики здравоохранения;
 - Б. Укрепление систем здравоохранения за счет адекватно согласованных механизмов финансирования борьбы с туберкулезом и кадровых ресурсов;
 - В. Регулирование методов мониторинга туберкулеза, процедур регистрации, рационального и качественного использования лекарственных средств и процедур фармаконадзора;
 - Г. Борьба с внутрибольничной инфекцией, включая усиление административных мер лирования, инженерные меры, средства индивидуальной защиты во всех учреждениях здравоохранения;
 - Д. Создание общественных систем и привлечение гражданского общества к борьбе с туберкулезом;
 - Е. Содействие социальной защите, сокращению бедности и действиям по детерминантам туберкулеза, таким как миграция и пенитенциарные учреждения.
- 3. Интенсификация исследований и инноваций:**
- А. Выявление, разработка и быстрое освоение новых методов, и стратегий;

Б. Исследования для оптимизации реализации, оценки воздействия и продвижения инноваций в области туберкулеза.

Резюме первой темы

- Туберкулез – инфекционное заболевание, известное с древности.
- Гиппократ описал болезнь, как тяжелую чахотку с летальным исходом, назвав ее „phthisis”.
- 24 марта Роберт Кох сообщил Берлинскому физиологическому обществу об открытии этиологического агента туберкулеза.
- Туберкулез был объявлен глобальной чрезвычайной ситуацией в 1993 году, и с 2001 года в Молдове была реализована первая рекомендованная ВОЗ стратегия борьбы с туберкулезом под названием DOTS.
- Текущая стратегия борьбы с туберкулезом – „End TB” и направлена на снижение смертности от туберкулеза на 95% и заболеваемости на 90% в период с 2015 по 2035 год, а также на обеспечение того, чтобы ни одна семья не была обременена катастрофическими расходами из-за туберкулеза.
- Эпоха противотуберкулезной антибиотикотерапии началась с открытия антимикобактериальных свойств стрептомицина, но через 6 месяцев не удалось достигнуть успеха лечения. Следовательно, были разработаны схемы в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами первого ряда, используемые до сих пор.

ТЕМА 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА И В МИРЕ

Эпидемиологическая характеристика и статистические данные

Целью практической работы было формирование знаний в области эпидемиологических показателей туберкулеза на глобальном и национальном уровне с выявлением причин ухудшения эпидемиологической ситуации.

На прикладном уровне целью практической работы по данной теме был расчет эпидемиологических показателей туберкулеза и выявление факторов риска.

Задачи:

- Анализ и интерпретация эпидемиологических показателей туберкулеза, зарегистрированных во всем мире и на национальном уровне.
- Изучение методов расчета эпидемиологических показателей.
- Выявление причин, определивших развитие эпидемиологической ситуации.

Вид практической деятельности основан на расчете эпидемиологических показателей туберкулеза.

Продолжительность обучения по вводному курсу по туберкулезу составляет один академический час, а связанная с ним практическая деятельность – 6 академических часов.

Анализ контекста

Борьба с туберкулезом – проблема общественного здравоохранения. Основными эпидемиологическими показателями, позволяющими оценить, сравнить и инициировать меры по преодолению эпидемиологической опасности, являются: заболеваемость (на 100.000 населения), распространенность (на 100.000 населения), смертность (на 100.000 населения), заболеваемость туберкулезом, устойчивым к

рифампицину, или с множественным лекарственным устойчивостью (относительно 100.000 населения), коэффициент терапевтического успеха (%), доля больных прошедших тестирование на маркеры ВИЧ (%), доля сочетанной инфекции ТБ / ВИЧ среди случаев ТБ.

Для отчетных показателей установлены следующие определения:

- Общая заболеваемость (относительно на 100.000 населения) - это общее количество новых случаев и рецидивов туберкулеза, зарегистрированных за отчетный период, на 100.000 населения.
- Смертность от прогрессирования туберкулеза (относительно на 100.000 населения) представляет собой общее число случаев смерти от прогрессирования туберкулеза за отчетный период на 100.000 населения.
- Распространенность туберкулеза (относительно на 100.000 населения) представляет собой общее количество случаев туберкулеза (включая новые случаи, рецидивы, случаи потерянные из-под наблюдения и после терапевтической неудачи), зарегистрированных за отчетный период, на 100.000 населения.
- Частота новых случаев туберкулеза в возрасте от 0 до 17 лет, 11 месяцев и 29 дней (относительно на 100.000 населения) представляет собой общее количество новых случаев туберкулеза в возрасте от 0 до 17 лет, 11 месяцев и 29 дней, зарегистрированных за отчетный период, на 100.000 населения.
- Частота случаев туберкулеза с устойчивостью к рифампицину или туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, сокращенно РУ/МЛУ-ТБ (%) среди новых случаев и рецидивов представляет собой общее количество случаев РУ/МЛУ-ТБ среди новых случаев и рецидивов, диагностированных за отчетный период, на 100.000 населения.
- Доля случаев туберкулеза с устойчивостью к рифампицину или туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, сокращенно РУ/МЛУ-ТБ (%), среди случаев с повторным лечением представляет собой общее количество случаев туберкулеза

РУ/МЛУ-ТБ среди случаев с микроскопией, посевом или GeneXpert МТВ/РИФ положительный диагноз в течение отчетного периода по сравнению с общим числом случаев туберкулеза с устойчивостью к рифампицину или туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, умноженным на 100. Выражается в %.

- Показатель успешности лечения новых случаев бактериологически подтвержденного туберкулеза легких представляет собой общее количество новых случаев туберкулеза легких, чувствительных, бактериологически подтвержденных в начале лечения, зарегистрированных 12-15 месяцев назад и успешно завершивших противотуберкулезное лечение в общем числе случаев завершивших лечение, умноженное на 100. Выражается в %.
- Уровень успеха лечения новых случаев РУ/ТБ-МЛУ представляет собой общее количество случаев РУ/ТБ-МЛУ, начавших лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза 21-24 месяцев назад и успешно завершивших его к общему количеству больных, завершивших лечение, умноженному на 100. Выражается в %.
- Доля пациентов с туберкулезом, прошедших тестирование на ВИЧ (%) это общее количество пациентов, прошедших тестирование на ВИЧ и зарегистрированное в течение отчетного периода, относительно общего числа случаев, умноженное на 100. Выражается в %.
- Доля сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ среди случаев ТБ (%) представляет собой общее количество ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, зарегистрированных в течение отчетного периода, по сравнению с общим количеством больных туберкулезом, умноженным на 100. Она выражается в %.

Статистическая оценка эпидемического процесса туберкулеза в Республике Молдова

Эволюция эпидемиологических показателей туберкулеза в Республике Молдова отражает социально-экономическое положение страны. В 1970-1990 годах приоритетным путем обнаружения был

активный путь через скрининг всего взрослого населения с помощью рентгенологических караванов и массовое туберкулиновое тестирование детей. Это способствовало раннему выявлению ограниченных форм туберкулеза, что обеспечило стабильный контроль над заболеванием на национальном уровне с зарегистрированной заболеваемостью 39 на 100.000 населения в 1993 году.

О стабилизации эпидемиологической ситуации также свидетельствует показатель смертности, который достиг самый низкий уровень в 1990 г. - 4,6 на 100.000 населения.

С началом политического кризиса и разрушением классической системы управления фтизиопневмологической службой произошло быстрое увеличение числа больных туберкулезом, которое в 2005 году достигло значения в 3-4 раза выше, чем в 1990 году. В 2000 г. ВОЗ-ом в Молдове было начато осуществление первой глобальной стратегии борьбы с туберкулезом, определенной как DOTS (краткосрочная химиотерапия под непосредственным наблюдением).

Особое внимание было уделено оснащению микобактериологических лабораторий высокопроизводительным оборудованием и способу пассивного выявления пациентов. Следовательно, было обнаружено утроение эпидемиологических показателей с максимальным значением, установленным в 2005 г. Реализация на национальном уровне стратегии „СТОП ТБ” с 2008 г. способствовала стабилизации эпидемиологической ситуации и снижению показателей. С 2014 года на национальном уровне осуществляется метод GeneXpert MTB/Rif для определения мутации гена *rpoB*, ответственного за устойчивость к рифампицину. В результате увеличилось выявление пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, и Республика Молдова была помещена в отчете ВОЗ в список стран с самым высоким бременем МЛУ-ТБ. В 2015 г. ВОЗ приняла Стратегию „Ликвидировать туберкулез”, реализация которой была начата в 2016 г. Оценка пациентов лиц с подозрением на туберкулез с использованием современных микробиологических методов, соответствующего лечения, непосредственного наблюдения, внедрение новых

препаратов в схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза привело к значительному снижению эпидемиологических показателей. Динамика заболеваемости представлена в *рисунке 1*.

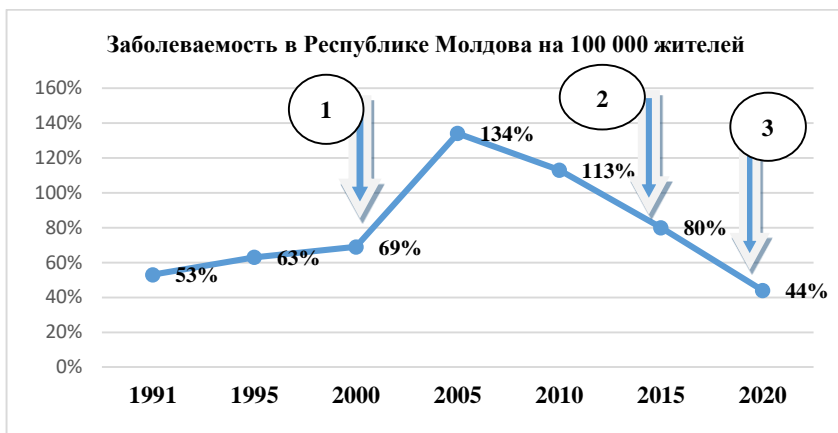


Рисунок 1. Заболеваемость туберкулезом в Республике Молдова в 1991-2015 гг. (на 100 000 жителей).

Примечание: 1 – в 2000 году начата реализации стратегии DOTS, 2 – в 2008 году начата реализации стратегии „Stop TB”, 3 – в 2016 году начата реализации стратегии „End TB”.

Динамика показателей смертности от туберкулеза не соответствовала в точности динамике заболеваемости. В период 1991-2005 гг. произошло 4-кратное увеличение смертности, что было связано с увеличением заболеваемости. Несмотря на улучшение инфраструктуры микробиологических лабораторий, явного влияния на снижение смертности в период 2000-2010 гг. не установлено. Только исследование методом GeneXpert MTB/Rif, использование новых противотуберкулезных препаратов и материальная поддержка больных туберкулезом с 2014 года показали очевидное снижение смертности. Динамика показателей смертности в Республике Молдова показана в *рисунке 2*.

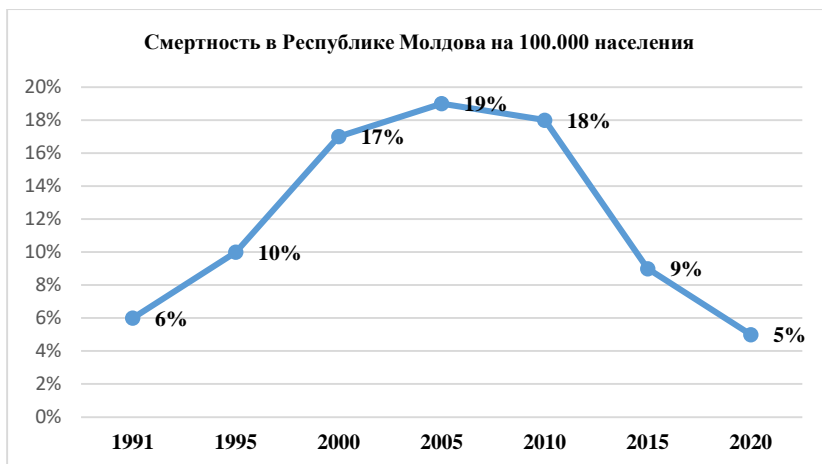


Рисунок 2. Смертность от туберкулеза в Республике Молдова в период 1991-2020 гг. (на 100 000 жителей).

Следует выделить наиболее важные показатели, характеризующие динамику эпидемиологической ситуации по туберкулезу, актуальные на данный момент. Глобальная заболеваемость (количество новых случаев и рецидивов) за 2018 год составила 75,1 на 100.000 населения (3022 случая), в 2017 году - 83,3 (3352 случая), в 2016 году - 88,5 (3569 случаев). В период с 2016 по 2018 год наблюдается снижение глобальной заболеваемости на 15%. Из числа зарегистрированных больных новые случаи туберкулеза в 2018 году составили 2454 с заболеваемостью 61 на 100 тысяч населения, по сравнению с 2017 годом - 2681 случай или 66,6 на 100 тысяч населения. В 2016 году зарегистрировано 2843 новых случаев туберкулеза или 70,5 на 100 тыс. населения. В течение 2016-2018 гг. количество новых случаев снизилось на 13,5%. Частота рецидивов в 2018 г. снизилась на 21,7% (568 случаев или 14,1 на 100 тыс. населения) по сравнению с 2016 г. (726 случаев 18 на 100 тыс. населения). Смертность от прогрессирования туберкулеза за 2018 год составила 7,6 на 100 тысяч населения (304 случая), по сравнению с 2017 годом - 7,9 (320 случаев) и 2016 годом - 9,1 (372 случая). Смертность от

туберкулеза снизилась на 16,5% по сравнению с 2016 годом. Показатель успешности лечения туберкулеза для пациентов с чувствительным туберкулезом в 2017 г. составил 82,2% (903 из 1099 случаев), по сравнению с предыдущим 2016 г. - 82,5% (991 из 1202 новых случаев чувствительного туберкулеза легких, подтвержденных бактериологически) и 2015 г. - 82,2% (1032 из 1255 случаев). Отмечается повышение эффективности лечения пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Показатель успешности лечения новых случаев МЛУ-ТБ в 2016 г. Составил 68,6% (302 из 440 случаев), в 2015 г. - 64,1% (259 случаев из 404 новых случаев ТБ МЛУ). Доля сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ среди новых случаев и рецидивов туберкулеза в 2018 г. составила 8,2% (248 случаев), по сравнению с 2017 г. - 8,4% (281 случай) и 2016 г. - 8,5% (301 случай).

Общая заболеваемость, оцененная ВОЗ для Республики Молдова в 2018 г., составила 86,0 на 100 000 населения с разрывом в 10,0% между расчетной и зарегистрированной заболеваемостью (75,1 на 100 000 населения). Позднее выявление больных туберкулезом подтвердили 33% больных с деструкцией легочной ткани.

Эпидемиологические показатели на мировом уровне

В докладе Всемирной Организации Здравоохранения за 2020 год представлены 10,4 миллиона новых случаев во всем мире (в среднем 8,9-11,0 миллиона) в 2019 году, в том числе 5,9 миллиона (56%) мужчин, 3,5 миллиона (32%) женщин и 1 миллион (12%) детей. Из них 1,2 миллиона (11%) пациентов умерли среди ВИЧ-отрицательных людей, по сравнению с 1,7 миллиона в 2000 году, и еще 208.000 умерли среди ВИЧ-инфицированных.

Большинство пациентов, у которых развился туберкулез в 2019 году, были географически расположены в Юго-Восточной Азии (44%), Африке (25%), Западной части Тихого океана (18%), и только 8,2% прибыли из Региона Восточноевропейского Средиземноморья. На восемь стран пришлось две трети случаев: Индия, Индонезия, Китай, Филиппины, Пакистан, Нигерия, Бангладеш и Южно-Африканская Республика. Еще 22 страны в списке ВОЗ из 30 стран

с высоким бременем туберкулеза включили 21% глобального бремени, в которое входит Республика Молдова.

Туберкулез с лекарственной устойчивостью сохраняется как неминуемая эпидемиологическая опасность. Во всем мире 0,5 миллиона человек заболели туберкулезом, устойчивым к рифампицину (РУ-ТБ), в том числе у 78% был микробиологически подтвержден МЛУ-ТБ. Только 3 страны покрывают большинство случаев МЛУ-ТБ: Индия, Китай и Российская Федерация. Во всем мире 3,3% новых случаев и 17,7% ранее пролеченных были подтверждены МЛУ-ТБ. Наибольшая доля (более 50% от общего числа подтвержденных случаев) выявлена в странах постсоветского пространства, где сохраняется система госпитализации пациентов.

На сегодняшний день туберкулез остается одной из 10 основных причин смертности во всем мире. Ежегодно количество умерших пациентов постоянно уменьшается. В 2020 году Европейский регион ВОЗ достиг рубежа по сокращению доли смертей на 31% с 2015 по 2019 год.

Уровень вакцинации БЦЖ составил более 90% в 163 странах, которые проводят вакцинацию в соответствии с национальной программой вакцинации.

Резюме второрй темы

- Туберкулез – социально-детерминированное заболевание, поражающее социально-экономически уязвимое население, относящееся к эпидемиологическим группам повышенного риска.
- Ведение больных туберкулезом регулируется рекомендациями ВОЗ, включенными в глобальные стратегии, последовательно внедряемые во всем мире: DOTS, STOP TB и End TB.
- В докладе Всемирной Организации Здравоохранения за 2020 год представлены 10,4 миллиона новых случаев во всем мире (в среднем 8,9 - 11,0 миллиона) в 2019 году, в том числе 5,9 миллиона (56%) мужчин, 3,5 миллиона (32%) женщин и 1 миллион (12%) детей. Из них 1,2 миллиона (11%) пациентов умерли среди ВИЧ-

отрицательных людей, по сравнению с 1,7 миллиона в 2000 году, и еще 208.000 умерли среди ВИЧ-инфицированных.

- Общая заболеваемость, оцененная ВОЗ для Республики Молдова в 2018 г., составила 86,0 на 100 000 населения с разрывом в 10,0% между расчетной и зарегистрированной заболеваемостью (75,1 на 100.000 населения). Позднее выявление больных туберкулезом подтвердили 33% больных с деструкцией легочной ткани.

ТЕМА 3. ЭТИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Целью практической работы было формирование конкретных навыков в области знаний этиологии туберкулеза и особенностей возбудителя туберкулеза.

Задачи:

- Изучение филогенетической таксономии *Mycobacterium tuberculosis* с выявлением особенностей,
- Изучение других видов микобактерий рода *Mycobacterium* и их особенностей,
- Изучение устойчивости микобактерий к физическим и химическим агентам.

Вид деятельности теоретический и предполагает изучение информации, представленной в данной главе.

Продолжительность обучения вводного курса составляет один академический час, а практическая деятельность будет проходить в течение шести академических часов.

Анализ контекста

Туберкулез – это инфекционное заболевание, вызываемое комплексом *Mycobacterium tuberculosis*, в который входят *Mycobacterium tuberculosis hominis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microtti*. Туберкулез может поражать любой орган или часть тела, но чаще легкие. Комплекс *Mycobacterium tuberculosis* принадлежит роду *Mycobacterium*, семейству *Mycobacteriaceae*, порядку *Actinomycetales*, классу *Actinobacteria*, царству *Actinobacteria* и домену *Bacteria*. Инфекция *Mycobacterium tuberculosis hominis* диагностируется примерно у 90% больных туберкулезом. Инфекция *Mycobacterium bovis* устанавливается примерно у 5% пациентов. Снижение эпидемиологической значимости инфекции *Mycobacterium bovis* обусловлено действиями по борьбе с туберкулезом крупного рогатого скота и пастеризацией молочных продук-

тов. *Mycobacterium africanum* вызывает инфекцию у людей в Западной и Центральной Африке. Доля туберкулеза, вызываемого *Mycobacterium africanum*, составляет около 3%.

Mycobacterium tuberculosis имеет вид тонкой палочки размером 0,2-0,5 мкм, длиной 2-5 мкм, прямой или слегка изогнутой, некапсулированной, неподвижный и неспорулированной. Бациллы устойчивы к кислотам и спиртам и окрашиваются методом окраски по Цилю-Нильсену. Медленно растет на твердой среде Левенштейна-Йенсена. Он содержит гранулы, диаметр которых соответствует его толщине, что придает им вид розеток. При окрашивании фуксином по методу Циля-Нильсена они визуализируются как малиново-розовые палочки, расположенные по одной, две или группами на синем фоне клеточных компонентов мазка мокроты. Характерное расположение бактериальных клеток обозначено римской цифрой V. Можно идентифицировать сферические структуры или мицелий. Это скрытые микобактериальные формы.

Род *Mycobacterium* включает более 50 видов и подвигов патогенных и сапротрофных микобактерий, широко распространенных в природе. Их общие черты: бациллярная форма, неподвижность, кислотно-спиртоустойчивость, медленное размножение и аэробизм. Виды патогенных для человека микобактерий классифицированы по общим критериям:

1. Патогенность: патогенные, условные возбудители и сапрофиты;
2. Скорость роста: быстрая и медленная;
3. Пигментация колоний: хромогенная и нехромогенная.

На сегодняшний день описано более 70 видов нетуберкулезных микобактерий (аббревиатура *Non-Tuberculosis Mycobacteria* NTM и *Mycobacteria, other than tuberculosis* МОТТ), ранее известных как атипичные микобактерии. Эти виды NTM вызывают микобактериоз. Микобактериоз был разделен на 4 группы в зависимости от пораженного органа: лимфаденит, патологии кожи и мягких тканей, патологии легких и диссеминированные патологии. Определенные

общие критерии НТМ позволили разделить их на несколько групп. По патогенности НТМ они были разделены на группы патогенных, условно-патогенных и сапрофитных микобактерий, которые представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Классификация микобактерий по признакам патогенности

Патогенные	Условно патогенные	Сапрофиты
<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. gordonae</i>
<i>M. bovis</i>	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. terae</i>
<i>M. africanum</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. triviale</i>
<i>M. microti</i>	<i>M. malmoense</i>	<i>M. phlei</i>
<i>M. caprae</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. flavescens</i>
<i>M. leprae</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. gastri</i>
	<i>M. chelonae</i>	

По тинкториальным и культурным особенностям нетуберкулезные микобактерии были классифицированы Эрнестом Руньоном в 1959 г. на группы: фотохромогенные, скотохромогенные, нехромогенные, быстрорастущие микобактерии. Фотохромогенные микобактерии медленно растут, и культуры желтеют на свету. Скотохромогенные микобактерии медленно растут, и культуры желтеют независимо от того, подвергаются они воздействию света или нет. *M. szulgai* является фотохромогенным, если выращивается при 24°C, и скотохромогенным, если выращивается при 37°C. У нехромогенных микобактерий медленный рост. Они никогда не производят пигмент независимо от условий выращивания. Быстрорастущие микобактерии образуют колонии за 5 дней и не производят пигмент.

Устойчивость к физическим и химическим агентам

Микобактерии туберкулеза устойчивы к действию физических и химических агентов из-за особенностей клеточной стенки. Структура клеточной стенки богата фосфолипидами, что позволяет микобактериям располагаться в стопках и покрывать их органи-

ческим покрытием, образованным компонентами пораженной ткани. Бациллы устойчивы к морозам, сохраняют жизнеспособность до -180 °С и устойчивы к обезвоживанию. Чувствительны к теплу, свету (ультрафиолетовые лучи), антисептическим веществам (пары формалина при 50 °С, хлорамин 5-10%, хлорид извести 20%, гипохлорит натрия 0,5%, фенол 0,5%, крезол 10%, лизол 1-5%).

Таблица 2

Классификация микобактерий по Э. Руньону

Фотохромогенные	Скотохромогенные	Нехромогенные	<i>Mycobacterium</i> с быстрым ростом
<i>M. kansasii</i>	<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. avium-intracellulare</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. ulcerans</i>	<i>M. peregrinum</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. malmoense</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. flavescens</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. abscessus</i>
<i>M. szulgai</i>	<i>M. thermoresistibile</i>	<i>M. gastris</i>	<i>M. smegmatis</i>
	<i>M. szulgai</i>	<i>M. terrae-triviale</i>	<i>M. phlei</i>
		<i>M. haemophilum</i>	

Резюме третьей темы

- Туберкулез это социально-инфекционное заболевание.
- Туберкулез вызывается комплексом *Mycobacterium tuberculosis*, который включает *Mycobacterium tuberculosis hominis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*.
- Туберкулез может поражать любой орган или часть тела, но чаще всего легкие, потому что они вентилируются.
- Комплекс *Mycobacterium tuberculosis* является частью рода *Mycobacterium*, семейства *Mycobacteriaceae*, отряда *Actinomycetales*, класса *Actinobacteria*, царства *Actinobacteria* и домена *Bacteria*.
- Инфекция с *Mycobacterium tuberculosis* диагностируется примерно у 90% больных туберкулезом в активной форме.

- Инфекция *Mycobacterium bovis* обнаруживается примерно у 5% инфицированных пациентов и заражение происходит через пищеварительный тракт.
- *Mycobacterium tuberculosis* имеет вид тонкой палочки или палочки размером 0,2-0,5 мкм, длиной 2-5 мкм, прямой или слегка изогнутой, некапсулированной, неподвижной и неспорулированной.
- *Mycobacterium tuberculosis* представляет собой кислотно-спиртостойчивую палочку, окрашиваемую по Цилю-Нильсену и представляющую собой малиново-розовые палочки, расположенные по одной, двум или группами на синем фоне клеточных компонентов мазка мокроты.
- Характерное расположение бактериальных клеток при микроскопическом исследовании представлено римской цифрой V.
- Можно идентифицировать сферические или мицелиальные структуры, которые являются микробактерии в латентной форме.
- *Mycobacterium tuberculosis* медленно растет на твердой среде Левенштейна-Йенсена с периодом удвоения один раз в 21 час.
- *Mycobacterium tuberculosis* содержит гранулы с диаметром, близким к его толщине, что придает им вид розеток при исследовании под микроскопом с большим увеличением.
- Известно, что более 50 видов патогенных и сапрофитных микобактерий из рода семейства *Mycobacteriaceae* которые входят в группу МОТТ (*Mycobacterium other than tuberculosis*) или атипичные микобактерии, широко распространенные в природе.
- Атипичные микобактерии являются бациллами, неподвижными, кислотно-спиртостойчивыми, с медленным или быстрым размножением и требуют аэробнозиса. Их можно отличить от *Mycobacterium tuberculosis* только культуральными методами.

ТЕМА 4. ИСТОЧНИКИ И ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ С *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Целью практической работы является формирование конкретных навыков в области цепочки передачи туберкулеза и групп высокого риска заболевания туберкулезом.

Целями были:

- Выявление источников инфекции и путей передачи микобактерий туберкулеза,
- Изучение факторов риска передачи туберкулезной инфекции и факторов риска туберкулеза,
- Знание групп высокого риска туберкулеза.

Вид деятельности теоретический и предполагает изучение информации, представленной в данной главе.

Продолжительность обучения вводного курса составляет 1 академический час, а связанная с ним практическая деятельность будет проходить в течение 6 академических часов.

Анализ контекста

На современном этапе инфекция *Mycobacterium tuberculosis* передается исключительно воздушным путем. Передача по воздуху заключается во вдыхании нуклеозолей размером менее 5 мкм, которые переносят 1-5 бактерий. Эти нуклеозоли обладают высокой степенью инфекционности. Они называются концентраторами бактерий и сохраняют свою инфекционность в окружающем воздухе в течение 8-10 дней. Ядра капель участвуют в передаче инфекции как по воздуху, так и при кожном пути. Переносимые воздушными потоками на большие расстояния, бактерии заражают новые поверхности и пространства, которые становятся источниками инфекции. Чтобы заразиться, взрослый человек должен вдохнуть не менее 2000 жизнеспособных микобактерий.

При разговоре, чихании и кашле больной туберкулезом легких распространяет инфекционные облака, содержащие капли Флюге

разного размера (10-500 мкм). Капли Флюге распространяются вокруг источника инфекции на расстоянии 0,8-1,5 м. Крупные капли (> 20 мкм) витают в воздухе, а затем оседают на земле со скоростью 1 м/час. Их проникновению в верхние дыхательные пути контактных лиц препятствуют носовой ход, мукоцилиарный клиренс и защитные респираторные рефлексы. Попав в окружающую среду, испарение воды превращает их в нуклеосомы. Нуклеосомы имеют небольшой размер (<5 мкм) и содержат 1-5 бактерий. Они легко проникают в бронхиальное дерево и, если они не удерживаются физиологическими защитными барьерами человека, достигают конечных бронхиол и альвеол, где вызывают первичную туберкулезную инфекцию. Определенные условия повышают риск передачи инфекции туберкулеза. Большое значение имеют факторы, связанные с особенностями контакта с источником инфекции. Близость, частота и продолжительность контакта с источником инфекции являются факторами эпидемиологического риска. Тесный и длительный контакт с источником инфекции способствуют ежегодной вероятности заражения 22%. Высокая частота кашля, чихания, несоответствующая гигиена при кашле, наличие деструкции паренхимы легких, каверн и неадекватное лечение повышают инфекционность, заразность пациента.

Неправильная гигиена при кашле и неправильное обращение с собранными образцами являются факторами, способствующими инфицированию пациента. Если пациент не прикрывает рот и нос во время кашля, чихания или если он не откашливается в контейнер, предназначенный для сбора мокроты, контакт с близкими людьми считается серьезным риском заражения. Риск передачи инфекции увеличивается в закрытых, неventилируемых или замкнутых плохо вентилируемых пространствах и без доступа естественного света. Недостаточная вентиляция помещений приводит к недостаточному снижению плотности капель. Положительное давление в помещении где находится пациент приводит к диспергированию инфицированных частиц и их рециркуляции. Неправильная обработка взя-

тых у пациента образцов способствует распространению внутрибольничной инфекции. В зависимости от массивности выделения туберкулезной палочки продолжительность контакта и восприимчивости организма различают:

- случайные инфекции – инфекционный контакт, который не повторяется;
- скрытые инфекции – инфекции с умеренными или постоянными дозами бацилл;
- массовые инфекции – инфекции с большим количеством бацилл, присутствующие в текущих очагах туберкулеза.

Восприимчивость организма к инфекции туберкулеза зависит от способности бронхиального дерева очищаться от инфекционных нуклеосом, и связана с иммунодефицитами. Эти факторы риска чаще встречаются у маленьких детей.

Другой менее распространенный путь передачи – пищеварительный тракт. Он участвует в передаче инфекции *Mycobacterium bovis* через непастеризованное молоко или его термически обработанные производные (йогурт, сыр, сливки, масло). Выделение микобактерий туберкулеза крупного рогатого скота происходит через молоко, полученное при туберкулезном мастите, или с фекалиями больных животных. Пищеварительный тракт – редкий путь заражения грудного ребенка молоком матери с туберкулезным маститом. Благодаря мерам государственной ветеринарной службы по борьбе с туберкулезом крупного рогатого скота, обязательное обследование всего крупного рогатого скота и убой животных с положительным туберкулиновым тестом привели к резкому снижению уровня инфицирования *Mycobacterium bovis*.

Чрескожный путь передачи *Mycobacterium tuberculosis* участвует в развитии шанкра, так называемый бородавчатый туберкулез. Эта форма кожного туберкулеза встречается у людей, которые работают с биологическими продуктами или с телами пациентов, умерших от туберкулеза. Он также считается путем передачи во время обрезания, поцелуев и дыхания „рот в рот”.

Рене Лаэннек (родился 17 февраля 1781 г., умер от туберкулеза 13 августа 1826 г.), французский врач, инициатор непрямого аускультации, был болен бородавчатым туберкулезом правой руки в результате вскрытия больных умерших от туберкулеза.

Трансплацентарный путь, редко встречается в передаче туберкулезной инфекции новорожденному и вызывает врожденный туберкулез. Об этом сообщают в странах африканского континента с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом, связанным с массовым распространением ВИЧ-инфекции.

Независимо от пути передачи и механизма заражения, риск заражения выше при массивном бактериальном выделении источником инфекции, тесном контакте и высокой частоте контактов.

Восприимчивое население и группы повышенного риска

Восприимчивое население – это совокупность людей, которые, вступая в контакт с инфекцией различными путями и механизмами передачи, развивают латентную туберкулезную инфекцию, способную развиться в болезнь – активный туберкулез. Восприимчивость населения определяется вирулентностью микробактерий, источниками и путями заражения, состоянием неспецифической (врожденный иммунитет) и специфической (приобретенный иммунитет) иммунореактивности.

Факторы, обуславливающие уязвимость населения к туберкулезной инфекции, подразделяются на **эндогенные** и **экзогенные**.

Среди **эндогенных факторов** упоминаются:

- Фтизиогенные возрастные группы;
- Иммунная резистентность населения;
- Сопутствующие заболевания.

Фтизиогенные возрастные группы

1. Маленькие дети (0-4 года) имеют повышенную восприимчивость к туберкулезной инфекции, которая быстро прогрессирует в активное заболевание. Наиболее уязвимыми являются дети до 1 года, у которых часто развиваются тяжелые формы острого

диссеминированного туберкулеза легких со смертельным исходом. Дети от 5 до 14 лет имеют устойчивость к туберкулезу из-за первичной инфекции, перенесенной в первые годы жизни.

2. Подростки в возрасте от 14 до 18 лет имеют повышенную предрасположенность к болезни, часто вызывая внелегочные и вторичные формы, осложняемые и подверженные более высокому риску смерти у девочек.
3. Фтизиогенный возраст от 18 до 25 лет имеет повышенную предрасположенность к болезни из-за социальных факторов риска.
4. Пожилой возраст предрасполагает к реактивации латентной туберкулезной инфекции из посттуберкулезных остаточных изменений под действием иммунодепрессивных факторов и сопутствующих заболеваний. Молодые люди чаще поражаются в странах с высоким бременем болезни, а пожилые люди чаще болеют туберкулезом в странах с низким уровнем эндемии.

Иммунная резистентность населения

Иммунная резистентность населения может быть снижена целым рядом социально-экономических факторов. Социальная уязвимость - это первый фактор, способствующий недостаточному или неполноценному питанию. Дефицит белка, витамина D, кальция и антиоксидантов снижает иммунную способность организма, что предрасполагает к туберкулезу. Вакцинация всех новорожденных БЦЖ обеспечивает защиту от тяжелых форм туберкулеза: туберкулезного менингита и острого диссеминированного туберкулеза легких. Восприимчивость населения к туберкулезной инфекции может быть повышена за счет исключения из программы вакцинации новорожденных с противопоказаниями к вакцинации или тех, родители которых отказались от вакцинации по разным причинам.

Сопутствующие патологии

Сопутствующие заболевания с повышенным риском развития туберкулеза: ВИЧ-инфекция, хронические неспецифические респираторные заболевания, часто связанные с активным курением, пато-

логии желудочно-кишечного тракта, хроническое или злоупотребление алкоголем, внутривенное употребление наркотиков, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, психические расстройства, неопластические патологии и иммуносупрессивное лечение: глюкокортикоидами, химиотерапия, лучевая терапия, биологическая терапия с anti-TNF- α . Беременность и роды - это физиологические состояния, предрасполагающие к заболеванию туберкулезом.

ВИЧ-инфекция

Самым серьезным условием подавления иммунной системы является ВИЧ-инфекция. ВИЧ-инфекция может считаться основным фактором риска туберкулеза как для первичной инфекции, так и для реактивации латентной туберкулезной инфекции при активном туберкулезе. У людей, инфицированных ВИЧ, риск развития туберкулеза оценивается в 26-31 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных людей. Инфекция условно-патогенными микробами (*Pneumocystis jirovecii*, атипичные микробактерии, полиомавирусы человека (вирусы JC и BK), *Cryptococcus neoformans*, *Cryptosporidium parvum*), а также патогенными микробами, *Mycobacterium tuberculosis*. У ВИЧ-инфицированных пациентов пневмоцистная пневмония может приобретать клинико-рентгенологический вид туберкулеза, поэтому необходимо бронхоскопическое обследование с бронхоальвеолярным лаважем и окрашиванием по Гимзе для выделения пневмоцистной инфекции. Также для диагностики *Pneumocystis* эффективна иммунодиагностика с обнаружением циркулирующих антител или антигенов при использовании методов ELISA или прямой иммунофлюоресценции.

У пациентов, с ко-инфицией ТБ/ВИЧ, отмечается повышенный риск развития лекарственной устойчивости (например, МЛУ ТБ), низкий уровень излечения и высокий риск смерти. Пандемический характер ВИЧ-инфекции превратил туберкулез из эндемического заболевания в эпидемию, учитывая, что ВИЧ-инфекция является самым значительным из известных на сегодняшний день факторов риска, способствующих развитию туберкулеза. Прогрессирование

туберкулезной инфекции в активном туберкулезе составляет 37% в первые 6 месяцев после инфицирования с микобактерией туберкулеза и 2-5% в последующие 2 года. У людей, живущих с ВИЧ, туберкулез может возникать на любой стадии заболевания, независимо от уровня лимфоцитов CD4, но чаще на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда иммунитет сведен к минимуму. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) – это последняя стадия инфекции, характеризующаяся тяжелой иммунодепрессией (количество лимфоцитов CD4 ниже 200/мм³), а диагноз туберкулеза является клиническим критерием для стадии В и С.

Исследования эффективности терапевтических методов лечения СПИД-ассоциированного туберкулеза или ВИЧ-инфекции показали высокий уровень ранней летальности и повышенный уровень неудачного лечения. Причины неэффективности лечения при ко-инфекции ТБ/ВИЧ: выраженное нарушение всех функций организма, хроническая диарея с *Cryptosporidium*, кишечная мальабсорбция. Чаще всего у больных развиваются первичные формы, внелегочной локализацией или генерализованные. Среди форм с внелегочной локализацией преобладает туберкулез лимфатических узлов (туберкулезный лимфаденит), туберкулезный плеврит, туберкулез центральной нервной системы (менингит), туберкулезный перикардит и др.

В Республике Молдова доля сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ среди новых случаев и рецидивов в 2018 г. составила 8,2% (248 случаев). Все больные туберкулезом в Республике Молдова проходят консультации и проходят тестирование на маркеры ВИЧ (тест Elisa HIV на антитела и антигены, положительный антиген р 24). Люди, живущие с ВИЧ, ежегодно проходят скрининг на туберкулез путем рентгенологического обследования взрослых и туберкулиновой кожной пробы у детей.

Сахарный диабет

Пациенты с диабетом заболевают туберкулезом в 5-10 раз чаще, чем пациенты без сопутствующих заболеваний. Патогенетический путь заболевания заключается в реактивации латентной

туберкулезной инфекции, локализованной в лимфатических узлах средостения, или остаточных посттуберкулезных изменений в паренхиме легких. Причиной туберкулеза у больных сахарным диабетом является снижение иммунной резистентности, снижение секреции кислоты в желудочно-кишечном тракте, нарушение липидно-белкового и минерального обмена, снижение синтеза противотуберкулезных антител и, как следствие, снижение реактивности организма. У пациентов с туберкулезом и диабетом риск обширного разрушения паренхимы повышается из-за экссудативно-некротических особенностей туберкулезного воспаления, фиброза легких и гемато-бронхогенного распространения.

Клинические проявления и выраженность симптомов заболевания зависят от тяжести диабета и уровня компенсации эндокринных нарушений. При компенсированных формах диабета выявляются ограниченные формы туберкулеза легких, а при декомпенсированном диабете – распространенные формы и фиброзно-кавернозный туберкулез. Ограниченные формы туберкулеза у больных сахарным диабетом развиваются с малой симптоматикой. Астения, похудание, ночная потливость, субфебрильная температура чаще всего связывают с диабетом. Первыми признаками декомпенсации диабета являются нарушения углеводного обмена и повышенная потребность в инсулине. Особенностью туберкулеза у больных сахарным диабетом является локализация процесса в нижних сегментах по сравнению с верхними в большинстве случаев без сопутствующих заболеваний. Туберкулез, развивающийся на фоне диабета, имеет острое течение, тяжелое лимфогематогенное распространение с тенденцией к прогрессированию и пониженным ответом на противотуберкулезное лечение. Значительные фиброзные изменения и осложнения, которые могут снизить респираторную динамику.

Экзогенные факторы

Экзогенные факторы риска заболевания – это метеорологические условия, характерные для данного географического района. Влажность, низкая температура, движение воздуха, атмосферное

давление отражаются на повышенном риске реактивации туберкулеза в холодное время года. Загрязнение окружающей среды вызывает снижение мукоцилиарного клиренса, хроническое воспаление слизистой оболочки бронхов, необратимые изменения архитектуры легких, что способствует развитию туберкулеза. Стихийные бедствия из-за социально-экономических последствий определяют повышение эпидемиологических показателей.

Социально-экономические факторы

Всемирная Организация Здравоохранения определила туберкулез как классический пример социального заболевания с множественными причинами. Социально-экономическая уязвимость групп населения высокого риска оценивается по безработице, низким доходам (студенты, инвалиды, пенсионеры), миграции (социально-экономическая нестабильность мигрантов, перенаселенность приютов, высокая плотность населения, нелегальный миграционный статус, недоступность медицинской помощи), психосоциальный стресс (социальный, профессиональный, семейный), войны (описываемые как „военный туберкулез”, вызванные недоеданием, повышением плотности населения, интенсивной миграцией, психологическим стрессом).

Профессиональные факторы, участвующие в развитии профессиональных заболеваний (например, пневмокониоз: силикоз, антракоз, асбестоз), являются факторами риска туберкулеза. Частота туберкулеза у больных силикозом в 30 раз выше, чем среди населения в целом. Нозокомиальная инфекция у медицинского персонала в учреждениях, специализирующихся на уходе за больными туберкулезом, приводит к увеличению заболеваемости туберкулезом среди медицинского персонала в 5 раз по сравнению с населением в целом.

Правильное питание способствует эффективной иммунной защите. Пониженный вес (<10% от идеального веса), голодание, ограничительная диета (недостаток животного белка, молочных продуктов),

дефицит витаминов (диета с низким содержанием растительной клетчатки), а также избыточный вес предрасполагают к снижению иммунной резистентности организма и туберкулезу. Низкие санитарно-гигиенические стандарты, обусловленные вредными условиями жизни, такими как перенаселенность, создают повышенный риск инфекций и болезней. Виктор Бабеш писал: „Существует порочный круг между нищетой, культурным состоянием и состоянием здоровья населения и туберкулезом”.

К вредным привычкам с повышенным риском заболевания относятся: употребление алкоголя, курение и внутривенное употребление наркотиков. Алкоголизм „закладывает постель туберкулёза” через социальные невзгоды, нарушения обмена веществ и подавление иммунитета. Курение предрасполагает к хроническим неспецифическим респираторным заболеваниям, которые являются фактором риска туберкулеза. Внутривенное употребление наркотиков увеличивает риск заражения ВИЧ, что, в свою очередь, является фактором риска туберкулеза. Созависимость от психотропных веществ способствует снижению самокритики и адекватной восприимчивости окружающей среды. В результате у пациента снижается возможность обращения за медицинскими услугами, наблюдается снижение степени восприятия диагноза и несоблюдения режима лечения.

Резюме четвертой темы

- Туберкулез – это инфекционно-контагиозное заболевание, которое в подавляющем большинстве случаев передается воздушно-капельным путем.
- Заражение происходит при вдыхании нуклеозолей, которые могут содержать 1-5 микробактерий, достаточных для развития инфекции.
- Основным источником инфекции является больной туберкулезом легких, который путем респираторных рефлексов выделяет капли Флюге различного размера (10-500 мкм), которые распространяются вокруг источника инфекции на расстоянии 0,8-1,5 м.

- Риск заражения контактного лица зависит от близости, частоты, продолжительности контакта с источником инфекции и особенностей окружающей среды (вентиляция, влажность, воздействие солнечного света/ультрафиолета).

- Туберкулез, вызываемый *Mycobacterium bovis*, может поражать любой орган, но чаще желудочно-кишечный тракт. Был искоренен благодаря туберкулиновому тестированию крупного рогатого скота с забоем положительных животных.

- Кожный и трансплацентарный пути передачи носят эпизодический характер и отсутствуют в текущих условиях Республики Молдова.

- Восприимчивое население состоит из возрастных групп: 0-4 года, 14-18 лет, 18-25 лет и старше 55 лет.

- Иммунная резистентность населения зависит от комплекса сопутствующих факторов: социально-экономических условий, качества продуктов питания, доли субпопуляции с вредными привычками (курение, алкоголизм, наркомания), доля новорожденных вакцинированных БЦЖ, распространенность ВИЧ-инфекции.

- В настоящее время увеличивается доля сопутствующих заболеваний в труднодоступных группах (без жилья, мигрантов, заключенных), что сохраняет напряженную эпидемиологическую ситуацию.

ТЕМА 5. ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Целью практической работы является повышение уровня знаний и формирование конкретных навыков в области иммунного ответа и патогенеза туберкулезной инфекции.

Задачи:

- Изучение иммунного ответа, связанного с инфекцией микобактериями туберкулеза,
- Изучение цикла туберкулезной инфекции у человека,
- Определение дифференциальных критериев латентной туберкулезной инфекции и активной формы туберкулеза.

Вид деятельности теоретический и предполагает изучение информации, представленной в данной главе.

Продолжительность обучения по вводу курсу по туберкулезу составляет один академический час, а связанная с ним практическая деятельность будет длиться шесть академических часов.

Анализ контекста

Иммунный ответ человека на туберкулезную инфекцию обычно эффективен. Последовательные волны эпидемии в Европе способствовали отбору генетически устойчивых особей, устраняя восприимчивых. Неодинаковая динамика эпидемиологических показателей в разных регионах земного шара объясняется генетической предрасположенностью черной расы и расы американских аборигенов.

Реакция организма на микобактериальную инфекцию объясняется феноменом Коха, описанным Робертом Кохом в 1891 году. У морских свинок подкожное введение дозы вирулентных бацилл вызывает появление бугорка (туберкуломы), который в течение 2 недель прогрессирует до изъязвления с выделением творожистых масс. У морской свинки проявляются все клинические признаки активного туберкулеза: потеря аппетита, потеря веса, апатия, лихорадка, тахипноэ и кахексия. Если новая прививка будет сделана не

менее чем через 8 недель в другой точке тела, реакция будет отличаться от первой прививки. Через 24-48 часов образуется некротический узелок, который выделяет казеозные массы и заживает через язву. Местная язва заживает спонтанно. Различия в развитии поражений демонстрируют появление гиперчувствительности замедленного типа, которая придает иммунную устойчивость к новой инфекции. Эта гиперчувствительность вызывает быстрый ответ на патоген с острым некрозом тканей, а иммунная резистентность способствует блокированию инфекции в месте проникновения в организм. Морфологический субстрат феномена Коха представляет собой клеточно-опосредованный иммунный ответ. Эффекторными иммунными клетками, участвующими в феномене Коха, являются: циркулирующие моноциты, которые мигрировали в инокулированную ткань и трансформировались в макрофаги, эпителиоидные клетки и гигантские клетки Лангханса, а также Т-лимфоциты (фенотип CD4 и CD8). Центр гранулемы состоит из казеозного некроза, окруженного короной из макрофагов, эпителиоидных клеток, гигантских клеток Лангханса и лимфоцитов. Макрофаги, расположенные в гранулеме, дифференцируются в эпителиоидные клетки, гигантские клетки Лангханса и пенистые макрофаги. В поперечном срезе казеозный некроз окружен венцом из гигантских клеток Лангханса, к периферии – макрофагами, эпителиоидными клетками, лимфоцитами, а также В-лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами. Очаг казеозного некроза - некротическое поражение ткани с низкой концентрацией кислорода. Гипоксия казеозного некроза создает неблагоприятную среду для роста и размножения микобактерий. Макрофаги расположены на демаркационной линии казефикации некроза с клеточным компонентом. Индукция образования макрофагов достигается за счет миколиновых кислот в стенке микобактерий. После фагоцитоза микобактерий макрофаги теряют способность к фагоцитозу и ферментативной деградации, но являются секреторами факторов некроза опухолей. Макрофаги за счет секретуемых цитокинов стимулируют некроз тканей. Под действием

гипоксической внутриклеточной среды микобактерии, фагоцитируемые в макрофагах, индуцируются в состоянии покоя, также называемом латентным. При определенных условиях макрофаги теряют способность удерживать инфекцию в латентной форме и позволяют активным бациллам распространяться по организму. Лимфоцитарный комплекс туберкулезной гранулемы состоит из Т-лимфоцитов CD4, Т-лимфоцитов CD8 и В-лимфоцитов. По периферии гранулемы увеличивается количество фибробластов, коллагена с образованием капсул. В течение 5-10 лет гранулема полностью замещается соединительной тканью, пропитанной солями кальция и образуется кальцинат. В кальцинированном виде микобактерии превращаются в латентную форму L, которая удерживает туберкулезную инфекцию в латентном состоянии. Под действием широкого спектра иммуносупрессивных факторов риска микобактерии могут переходить из латентной формы в активную и проявляются клинические признаки туберкулезной интоксикации.

Инфекция и болезнь у людей носят циклический характер. Проникновение микобактерий с воздухом в альвеолы легких неинфицированного человека вызывает развитие поражения в течение 3-8 недель, которое называется первичным аффектом. Лимфатические пути поражаются формированием лимфангита и внутригрудной лимфаденопатии. В то же время в организме появляется реакция гиперчувствительности IV-го типа. Иммунологический метод, определяющий гиперчувствительность на микобактериальные антигены – кожная туберкулиновая проба. Положительный или гиперергический результат на введение туберкулина, в свою очередь, идентифицируют туберкулезную инфекцию без отличия от активного заболевания.

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ) – это состояние организма, при котором микобактерии сохраняются, а человек здоров. Индикаторами наличия ЛТБИ являются положительный/гиперергический результат туберкулиновой пробы, туберкулиновый вираж, положительный результат теста IGRA.

Инфицированные люди не являются заразными, но под действием комплекса факторов риска они могут реактивировать латентную инфекцию, развивая активное заболевание. Сформулировано несколько критериев дифференциации ЛТБИ и активного туберкулеза: клинический внешний вид пациента, результаты лабораторных исследований: микробиологических, радиологических, иммунологических, а также необходимость противотуберкулезного лечения.

По оценкам, 1/3 населения находится в состоянии латентной инфекции. Заражение человека протекает бессимптомно, результаты лабораторных исследований отрицательные, рентгенологическое обследование в норме, иммунологические тесты (туберкулиновая кожная проба, *in vitro* тест на выделения интерферона- γ) дают положительные результаты. Больной не нуждается в лечении.

У больного туберкулезом легких есть проявления синдрома туберкулезной интоксикации: астения, утомляемость, анорексия, похудание, лихорадка или субфебрильная температура, обильное потоотделение и бронхолегочный синдром: кашель более 2 недель, одышка, кровохарканье. Лабораторные тесты, такие как микробиологические и молекулярно-генетические тесты, могут идентифицировать этиологический агент, рентгенологическое исследование устанавливает клиническую форму ТБ, иммунологические тесты положительные. При тяжелых формах, связанных с серьезным подавлением иммунного статуса, туберкулиновая кожная проба может быть ложноотрицательной. Больному необходимо соответствующее лечение, отсутствие которого приводит к летальному исходу через два года.

Около 90% инфицированных людей латентной инфекцией никогда не заболеют активным туберкулезом. Около 10% инфицированных людей заболеют активным туберкулезом, в том числе 5% в первые два года после заражения и 5% позже. Туберкулез развивается у некоторых восприимчивых людей, предрасположенность которых определяется факторами повышенного риска заболевания. ВИЧ-инфекция является наиболее важным фактором риска

туберкулеза, поэтому считается, что человек живет с ВИЧ, но умирает от туберкулеза. Годовой риск заражения туберкулезом у коинфицированного человека составляет 7-10%. К туберкулезу восприимчивы пациенты с сахарным диабетом, хронической терминальной почечной недостаточностью, опухолевыми патологиями и пациенты, принимающие иммунодепрессанты (кортикостероиды, химиотерапия, лучевая терапия, иммуномодулирующая терапия). Неспецифические респираторные заболевания снижают мукоцилиарный клиренс и неспецифическое респираторное сопротивление, что увеличивает риск как инфекции, так и заболевания. Патологии желудочно-кишечного тракта, связанные с нарушением пищеварения и мальабсорбции, вызывают повышенный риск заболевания туберкулезом. Причины нарушения пищеварения из-за заболеваний желудка являются: гастрэктомия, гастроэнтероанастомоз и синдром Золлингера-Эллисона. Отмечаются и желчные причины нарушения пищеварения, такие как: хроническое заболевание печени и хроническая непроходимость желчевыводящих путей. Причинами нарушения пищеварения со стороны поджелудочной железы являются: хронический панкреатит, муковисцидоз (муковисцидоз поджелудочной железы). Кишечными причинами нарушения пищеварения являются: недостаточность кишечных ферментов, целиакия, болезнь Крона, синдром короткой кишки (послеоперационные, кишечные свищи, кишечное шунтирование).

В целях улучшения контроля над инфекцией туберкулеза на национальном уровне были определены группы с высоким риском заражения и группы с высоким риском заболевания. К группам высокого риска заражения относятся: лица контактировавшие с больными туберкулезом и некоторые группы, находящиеся под угрозой - персонал медицинских учреждений и персонал обслуживающих больных туберкулезом. Группы с повышенным риском заболевания из-за механизма прогрессирования ЛТБИ в активное заболевание состоят из пациентов коинфицированных ТБ/ВИЧ, людей с посту-

беркулезными изменениями, пациентов, получающие лечение глюкокортикоидами, химиотерапия, иммуномодуляторы, лучевая терапия, пациенты с диабетом, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, терминальной стадией почечной недостаточности и психическими заболеваниями.

Резюме пятой темы

- Туберкулез – это заболевание с лимфатическим тропизмом, поскольку поражает клетки, участвующие в клеточном иммунном ответе (лимфоциты, плазматические клетки).

- Морфологическим критерием туберкулезного воспаления является туберкулезная гранулема, описанная Робертом Кохом в 1882 году.

- Иммуитет против туберкулеза является гиперчувствительность замедленного типа (иммунная реакция IV-го типа).

- Составными клеточными элементами туберкулезной гранулемы являются циркулирующие моноциты, которые мигрировали в паренхиму и трансформировались в макрофаги, эпителиоидные клетки и гигантские клетки Лангханса, а также Т-лимфоциты (фенотип CD4 и CD8).

- На поперечном сечении туберкулезной гранулемы визуализирует казеозный некроз, окруженный короной из гигантских клеток Лангханса, к периферии - макрофаги, эпителиоидные клетки, лимфоциты, а также В-лимфоциты и нейтрофильные лейкоциты.

- Центр казеозного некроза – это некротическое поражение ткани, которое отличает туберкулезную гранулему от туберкулоидной гранулемы. При туберкулоидной гранулеме нет признаков казеозного некроза.

- Одна треть мирового населения инфицирована латентной туберкулезной инфекцией.

- Латентная туберкулезная инфекция чаще всего идентифицируется в группах высокого риска заболевания, менеджмент которых четко определен национальными протоколами.

- Латентная туберкулезная инфекция это состояние организма, при котором микобактерии сохраняются в латентном состоянии, а показателями наличия являются положительный/гиперергический результат туберкулиновой пробы, вираж туберкулиновой пробы, положительный результат IGRA теста.

- Активный туберкулез развивается через механизмы реактивации ЛТБИ или экзогенной суперинфекции.

- Клинические проявления туберкулезной интоксикации являются: астения, утомляемость, анорексия, потеря веса, лихорадка или субфебрильная температура, обильное потоотделение и бронхолегочного синдрома: кашель более 2 недель, одышка, боль в груди, кровохарканье.

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

На практических занятиях студент оценивается на основе контрольной работы, деятельности у постели больного, практических знаний по данному предмету и решения клинических случаев.

На экзамене студент оценивается на основе теста и клинического случая.

Изложенные ниже тесты и клинические случаи полезны для индивидуальной подготовки учащихся путем проверки знаний и усвоения информации.

Тесты для самоконтроль знаний с одним вариант ответа (ОВО) и множественным вариантов ответа (МВО) случайным образом распределяются по вариантам.

1. Укажите правильное определение общей заболеваемости туберкулезом (ОВО):
 - 1) Количество рецидивов, зарегистрированных в течение календарного года на 100 000 населения.
 - 2) Количество новых случаев и рецидивов, зарегистрированных в течение календарного года на 100.000 населения.
 - 3) Количество новых случаев заболевания, подтвержденных бактериологически в течение календарного года на 100.000 населения.
 - 4) Количество случаев начала противотуберкулезного лечения в течение года на 100.000 населения.
 - 5) Количество смертей, зарегистрированных в течение года на 100.000 населения.
2. Укажите правильное определение заболеваемости туберкулеза (ОВО):
 - 1) Число новых случаев и рецидивов туберкулеза в течение календарного года на 100.000 населения.

- 2) Число всех зарегистрированных случаев туберкулеза в течение календарного года на 100.000 населения.
 - 3) Число случаев смерти от туберкулеза, зарегистрированных в течение календарного года на 100.000 населения.
 - 4) Число новых случаев туберкулеза, зарегистрированных в течение календарного года на 100.000 населения.
 - 5) Количество всех рентгенологически обследованных случаев для диагностики туберкулеза.
3. Укажите правильное определение смертности от туберкулеза (ОВО):
- 1) Число людей, умерших от туберкулеза в больничных условиях, зарегистрированных в течение календарного года на 100.000 населения.
 - 2) Число больных туберкулезом, умерших по причинам, не связанным с прогрессированием туберкулеза, зарегистрированных в течение календарного года на 100.000 населения.
 - 3) Число людей, умерших от прогрессирования туберкулеза, зарегистрированных в течение календарного года на 100.000 населения.
 - 4) Число людей, у которых был диагностирован посмертный туберкулез в течение календарного года на 100.000 населения.
 - 5) Количество заболевших, начавших противотуберкулезное лечение и умерших от туберкулеза в течение года на 100.000 населения.
4. Пути проникновения *Mycobacterium tuberculosis* в организм человека являются все перечисленные, за исключением (ОВО):
- 1) Воздушно-капельный
 - 2) Кожный
 - 3) Трансплацентарный
 - 4) Сексуальный
 - 5) Пищеварительный

5. Неспецифическая резистентность дыхательного тракта к *Mycobacterium tuberculosis* складывается из (МВО):
 - 1) Мукоцилиарного клиренса
 - 2) Носового хода
 - 3) Кашеля и чихания
 - 4) Секреции IgA
 - 5) Секреции антител против антигенов *Mycobacterium tuberculosis*.

6. Источниками инфекции *Mycobacterium tuberculosis* могут быть (МВО):
 - 1) Больной туберкулезом легких
 - 2) Больной внелегочным туберкулезом
 - 3) Крупный рогатый скот с туберкулезным маститом
 - 4) Мыши и крысы
 - 5) Насекомые

7. Факторами, повышающими риск передачи туберкулезной инфекции, являются (МВО):
 - 1) Восприимчивость человека, подвергшегося заражению
 - 2) Контагиозность источника инфекции
 - 3) Факторы окружающей среды
 - 4) Противотуберкулезное лечение
 - 5) Санитарно-гигиеническое состояние пациента

8. Приписывают Роберту Коху (МВО):
 - 1) Открытие возбудителя туберкулеза.
 - 2) Получение туберкулина из микобактериальной культуры.
 - 3) Провозглашение 24 марта Всемирного дня борьбы с туберкулезом.
 - 4) Открытие первого противотуберкулезного лекарства.
 - 5) Открытие вакцины против туберкулеза.

- 9. Цели стратегии „End TB” (МВО):**
- 1) Ликвидация туберкулеза во всем мире.
 - 2) Снижение смертности от туберкулеза на 95% к 2035 году по сравнению с 2015 годом.
 - 3) Снижение заболеваемости туберкулезом на 90% к 2035 году по сравнению с 2015 годом.
 - 4) Повышение уровня жизни населения.
 - 5) Ликвидировать катастрофические экономические издержки для больных туберкулезом и их семей.
- 10. Перечислите причины ухудшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Республике Молдова (МВО):**
- 1) Снижение уровня жизни населения.
 - 2) Массовая миграция населения.
 - 3) Большое количество заключенных
 - 4) Большое количество источников лекарственноустойчивой туберкулезной инфекции.
 - 5) Осуществление Национальной программы борьбы с туберкулезом.
- 11. Этиологический агент, вызывающий туберкулез у человека (МВО):**
- 1) *Mycobacterium tuberculosis hominis*
 - 2) *Mycobacterium tuberculosis africanum*
 - 3) *Mycobacterium bovis*
 - 4) *Mycobacterium avium*
 - 5) *Mycobacterium microtti*
- 12. *Mycobacterium tuberculosis* чувствительна к (МВО):**
- 1) Кипячению, пастеризации
 - 2) Высушиванию
 - 3) Хлорсодержащим дезинфицирующим средствам
 - 4) Ультрафиолетовым лучам
 - 5) Влажности

- 13. Особенности микобактерии туберкулеза (МВО):**
- 1) Кислотно-спиртоустойчивые палочки.
 - 2) Розовое окрашивание по Ziehl-Neelson.
 - 3) Аэроб.
 - 4) Анаэроб.
 - 5) Образует споры.
- 14. Нетуберкулезные микобактерии вызывают (МВО):**
- 1) Микобактериоз.
 - 2) Туберкулез.
 - 3) Лимфаденит, поражение кожи и мягких тканей, инфекции легких.
 - 4) Генерализованные болезни.
 - 5) Проказа.
- 15. Определите правильные утверждения о пищеварительном тракте, передающем туберкулезную инфекцию (МВО):**
- 1) Это основной путь передачи инфекции *Mycobacterium bovis*.
 - 2) Крупный рогатый скот обычно болеет туберкулезным маститом.
 - 3) Это исключительный способ передачи инфекции от матери к младенцу.
 - 4) Частый путь передачи в Республике Молдова.
 - 5) Он был ликвидирован благодаря туберкулиновому тестированию всего крупного рогатого скота.
- 16. Риск заражения *Mycobacterium tuberculosis* зависит от (МВО):**
- 1) Расположение/топография туберкулеза.
 - 2) Степень выделения кислотоустойчивых бактерий из пациента.
 - 3) Коморбидный статус пациента.
 - 4) Тип контакта пациента с источником инфекции.
 - 5) Частота и продолжительность туберкулезного контакта.

- 17.** Возрастные группы с наибольшей восприимчивостью к туберкулезной инфекции являются (МВО):
- 1) Дети от 1 до 4 лет включительно.
 - 2) Подростки в возрасте от 14 до 18 лет.
 - 3) Лица старше 65 лет.
 - 4) Взрослые в возрасте от 25 до 34 лет.
 - 5) Новорожденные.
- 18.** Уязвимость населения к туберкулезной инфекции определяется (МВО):
- 1) Социально-экономическими факторами.
 - 2) Возрастные группы.
 - 3) Иммунная резистентность.
 - 4) Сопутствующие заболевания.
 - 5) Географическое положение.
- 19.** К сопутствующим заболеваниям, повышающим риск туберкулеза, относятся перечисленные, за исключением (МВО):
- 1) Диабет.
 - 2) Гепатит В, С и / или D.
 - 3) Психиатрические расстройства.
 - 4) Иммуносупрессивное лечение.
 - 5) Неопластические заболевания.
- 20.** К социальным факторам, повышающим риск туберкулеза, относятся (МВО):
- 1) Низкий экономический статус: безработица, низкий доход, миграция.
 - 2) Отсутствие медицинской страховки и другие препятствия при оказании медицинской помощи.
 - 3) Социальный статус, связанный с низким уровнем гигиены.
 - 4) Социальный статус людей с высокими доходами.
 - 5) Сопутствующие заболевания и возраст с повышенным физиологическим риском.

- 21.** К профессиональным факторам, связанным с повышенным риском заболевания, относятся (МВО):
- 1) Силикоз.
 - 2) Антракоз.
 - 3) Профессиональная деятельность в специализированных медико-санитарных учреждениях.
 - 4) Обучение в дошкольных и школьных учреждениях.
 - 5) Предпринимательская деятельность.
- 22.** Группы с высоким риском заражения включают (МВО):
- 1) Контакт с больными туберкулезом.
 - 2) Работники медико-санитарных учреждений фтизиопневмологического профиля.
 - 3) Лица, работающие в сфере государственной службы
 - 4) Люди, работающие в соматических больницах.
 - 5) Учителя школьных учреждений.
- 23.** Определите критерии дифференциальной диагностики латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза (МВО):
- 1) Клинические проявления
 - 2) Микробиологический статус
 - 3) Иммунологический статус
 - 4) Радиологические признаки
 - 5) Психологические расстройства
- 24.** Туберкулезная гранулема состоит из (МВО)
- 1) Лимфоцитов
 - 2) Эпителиоидных клеток
 - 3) Эозинофилов
 - 4) Казеозного некроза
 - 5) Гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса

- 25.** Определите правильные утверждения (МВО)
- 1) Более 90% людей, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*, никогда не заболеют туберкулезом.
 - 2) Около 5% инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* заболеют в первые 2 года после заражения.
 - 3) Люди с латентной туберкулезной инфекцией заразны
 - 4) Около 5% инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* заболеют после 2х лет от заражения.
 - 5) Ежегодный риск заболевания туберкулезом у пациентов с коинфекцией ТБ / ВИЧ составляет 7-10%.
- 26.** Все утверждения, характеризующие латентную туберкулезную инфекцию, верны, кроме (ОВО):
- 1) *Mycobacterium tuberculosis* попадают в альвеолы легких.
 - 2) Латентная туберкулезная инфекция результат развития гиперчувствительности замедленного типа.
 - 3) Выявляется иммунологическими методами.
 - 4) Вызвано активными микобактериями.
 - 5) Латентная туберкулезная инфекция никогда не переходит в активный туберкулез.
- 27.** Определите особенности лиц с латентной туберкулезной инфекцией (ОВО):
- 1) Они бессимптомны.
 - 2) Проявляют ослабленную симптоматику.
 - 3) Имеют положительные результаты микробиологических исследований.
 - 4) Требуется противотуберкулезное лечение.
 - 5) У них подавлен иммунитет.
- 28.** Риск передачи микобактерий туберкулеза увеличивается из-за воздействия факторов (МВО):
- 1) Не соблюдение гигиены кашля.
 - 2) Недостаточная естественная вентиляция.

- 3) Недостаточное естественное освещение.
- 4) Закрытая вентиляция.
- 5) Неправильная методика сбора и транспортировки образцов мокроты пациента.

29.Перечислите социально-экономические факторы риска заболевания туберкулезом (МВО):

- 1) Контакт с больными туберкулезом.
- 2) Сахарный диабет.
- 3) Низкий уровень доходов.
- 4) Миграция.
- 5) Пубертатный период.

30.Следующие медико-биологические факторы имеют риск заболевания туберкулезом, кроме (МВО):

- 1) Бронхиальная астма.
- 2) Фтизиогенные возрастные группы.
- 3) Лица без определенного места жительства.
- 4) Беременность
- 5) Нахождение в местах заключения.

ПРАКТИЧЕСКАЯ РАБОТЫ

Этот раздел предназначен для внедрения определений и формул, приведенных в методических рекомендациях. Метод расчета стандартизирован и изложен в главе 1. Для его реализации использовались случайные числа.

1. В Кишиневе в 2014 г. было зарегистрировано 956 больных туберкулезом (новые случаи, рецидивы, потерянные из-под наблюдения, после неудачного лечения). Подсчитайте распространенность туберкулеза среди населения Кишинева, зная, что общая численность населения муниципии Кишинев – 956.000 человек.

2. В муниципии Бельцы в 2015 году было 734 случая рецидивов. Подсчитайте общую заболеваемость, зная, что общая численность населения муниципии Бельцы составляет 146.000 человек.

3. В 2013 году во всех районах Республики Молдова было зарегистрировано 2.233 новых случаев заболевания туберкулезом. Рассчитайте заболеваемость, зная, что численность населения Республики Молдова, проживающего в районах, составила 2.596.511 человек.

4. Подсчитайте заболеваемость туберкулезом у детей (0-17 лет 11 месяцев 29 дней), проживающих в Кишиневе в 2015 году, если известно, что у 49 детей был диагностирован туберкулез, а педиатрическое население города составило 153.000 детей.

5. В 2015 году в Республике Молдова в результате прогрессирования туберкулеза умерло 406 человек. Рассчитайте смертность, если общая численность населения в Республике Молдова составила 4.000.600 человек.

6. Подсчитайте заболеваемость туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью среди новых случаев и рецидивах в Бельцах в 2015 году, если было зарегистрировано 26 случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, а численность населения оценивалась в 152.941 человек.

7. Подсчитайте частоту рецидивов туберкулеза в Кишиневе в 2015 году, если известно, что рецидив был диагностирован у 187 пациентов, а общая численность населения, проживающего в Кишиневе, составила 984.000 человек.

8. Рассчитайте долю пациентов с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ среди новых случаев и рецидивов в 2015 г. в Кишиневе, если известно, что было зарегистрировано 624 новых случая и рецидива, в том числе 76 с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ.

9. Подсчитайте долю пациентов – новых случаев, микробиологически подтвержденных (микроскопия, посев или GeneXpert МТВ / Rif) в 2015 году в Кишиневе, если известно, что было зарегистрировано 478 новых случаев, из которых 263 подтверждены микробиологически.

10. Рассчитайте коэффициент терапевтического успеха для всех случаев заболевания чувствительным туберкулезом, зарегистрированных в 2014 г. в Кишиневе, если известно, что 775 пациентов начали лечение и в конце 555 пациентов были определены как „вылеченные” или „пациенты, завершившие лечение”.

11. Рассчитайте коэффициент терапевтического успеха для всех случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза, зарегистрированных в 2012 году в Бельцах, если известно, что 196 пациентов начали лечение и в конце 114 пациентов были определены как „вылеченные” или „пациенты, завершившие лечение”.

12. Рассчитайте долю пациентов, умерших от прогрессирования туберкулеза с диагнозом ко-инфекция ТБ/ВИЧ в Кишиневе в 2015 году, если известно, что общее количество людей, умерших от туберкулеза, составило 80, у 30 из них была диагностирована сочетанная инфекция ТБ/ВИЧ.

13. Рассчитайте долю больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, которые умерли от прогрессирования туберкулеза, если известно, что общее число умерших от туберкулеза составило 80 человек, а у 24 из них был диагностирован туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.

14. Определите долю мужчин, заболевших туберкулезом (новые случаи, рецидивы, потеря из-под наблюдения, неудача лечения) в 2015 году в районах республики, если известно, что общее количество заболевших составило 3.082 пациента, в том числе 2.343 мужского пола. Рассчитайте соотношение мужчин и женщин в когорте заболевших туберкулезом.

15. Подсчитайте долю пациентов - новые случаи и рецидивы, исследованных на ВИЧ, если известно, что 3.599 случаев были зарегистрированы и 3.527 были исследованы на ВИЧ.

16. Подсчитайте долю туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Молдова в 2015 году среди случаев, которые принимали противотуберкулезное лечение, если известно, что число случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью составляет 643, из которых 418 ранее лечились противотуберкулезными препаратами.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

У 18-летней студентки колледжа диагностировали туберкулез легких. Из анамнеза установлено, что пациентка находилась в постоянном контакте со своим отцом, больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, лечившимся в амбулаторных условиях на протяжении всего заболевания и завершившего его 2 года назад. За десять дней до постановки диагноза туберкулез пациентка перенесла инфекцию верхних дыхательных путей после переохлаждения. Обратилась с жалобами на лихорадку $39,7^{\circ}\text{C}$, обильное потоотделение, кашель и выделение слизистой мокроты, снижение аппетита.

Затем последовало лечение антибиотиками широкого спектра действия, противовоспалительная и витаминотерапия. Состояние пациентки незначительно улучшилось. Была проведена рентгенография грудной клетки, которая выявила картину острого (милиарного) диссеминированного туберкулеза. Больная прошла микробиологическое обследование, все обследования дали отрицательные результаты. Туберкулиновая кожная проба выявила папулу диаметром 8 мм, диаметр поствакцинального рубчика – 5 мм.

- Определите факторы риска туберкулеза у пациентки.
- Выявить особенности ведения больной и допущенные ошибки.
- Прокомментируйте результаты лабораторных исследований и их значение.

Задача 2

45-летняя медсестра, работающая в больнице терапевтического профиля, проживает в двухкомнатной квартире со своей семьей, состоящей из мужа и 14-летнего сына. Страдает ревматоидным артритом, получает лечение нестероидными противовоспалительными

препаратами и иммуномодулирующими препаратами, артрит поддерживается в состоянии ремиссии. Более года назад ухудшилось общее состояние больной с появлением выраженной астении, похуданием (текущий вес 52 кг, рост 168 см), кашлем со слизисто-гноющей мокротой, усилением выраженности одышки. Она обратилась к семейному врачу для обследования. Установлено общее состояние – средней степени тяжести, нарушение питания, бледность, наличие влажных хрипов в верхней трети правой части грудной клетки. Рентгенологическое исследование грудной клетки определило толстостенную полость в паренхиме легкого, очагов диссеминации и усиления перибронховаскулярного рисунка. Микробиологическое исследование выявило кислото-спиртоустойчивые бациллы при микроскопическом исследовании. Молекулярно-генетический метод установил положительный и чувствительный результат к рифампицину. Больная госпитализирована для начала противотуберкулезного лечения.

- Определите факторы риска туберкулеза у оцениваемого пациента и механизм, с помощью которого они повлияли на развитие заболевания
- Выявите особенности ведения случая и допущенные ошибки.
- Прокомментируйте результаты лабораторных исследований и их значение.

Задача 3

Мужчина 37 лет, неквалифицированный строительный рабочий, проживает с женой и двумя детьми в 2-комнатной квартире. Он выкуривает 20 сигарет в день, иногда злоупотребляет алкоголем. Профессиональная деятельность велась на открытых пространствах. Более 6 месяцев кашляет, отхаркивает слизисто-гноющую мокроту, неделю назад заметил, что в мокроте присутствует кровь, что заставило его обратиться к семейному врачу. Других жалоб не предъявляет. При объективном обследовании выявлено умеренно измененное общего состояния, пациент с нормальной массой тела

(текущий вес 78 кг, рост 171 см), аускультативно определили влажные хрипы в правой половине грудной клетки. При рентгенологическом обследовании выявлены инфильтративные очаги, в сегментах 1, 2 и 6 правого легкого и с диссеминацией в соседние сегменты. При микроскопическом исследовании выявлены кислото-спиртоустойчивые бациллы. Результат GeneXpert МТВ/Rif был положительный с устойчивостью к рифампицину. Пациент был госпитализирован для начала противотуберкулезного лечения.

- Определите факторы риска туберкулеза.
- Определить особенности ведения случая
- Прокомментируйте результаты лабораторных исследований и их значимость.

Задача 4

Мужчина 45 лет, без определенного места жительства, обратился в отделение неотложной помощи с жалобами на кровохарканье, выраженную астению, высокую температуру, слизисто-гнойную мокроту в течении 1 года и кратковременную одышку. Пациент отмечает изменение тембра голоса с легкой хрипотой несколько месяцев. Он также отмечает боль при глотании. Он курильщик - 25 лет, хронически употребляет алкоголь и недолго находился в заключении. При объективном обследовании больной с дефицитом массы тела (текущий вес 54 кг, рост 168 см). При аускультации определили влажные хрипы в обоих легких. При рентгенологическом исследовании были выявлены множественные микро- и макроочаги, расположенные в двух верхних третей обоих легких. Результат GeneXpert МТВ/Rif был положительный, чувствительный к рифампицину. Его перевели для начала лечения в специализированную больницу.

- Определить факторы риска туберкулеза, механизм которых способствовал возникновению болезни.
- Определить особенности ведения случая
- Прокомментируйте результаты лабораторных исследований и их значимость.

Задача 5

14-летний ребенок живет с родителями в частном доме, учится в местной гимназии. Летом он регулярно навещал своих дедушку и бабушку в деревне, где контактировал со своим дядей, больным туберкулезом, с множественными перерывами лечения. После последнего возвращения из села ребенок пожаловался на сильную боль в груди слева, которая меняет свою интенсивность при изменении положения тела и сопровождается кашлем. Родители заметили повышение вечерней температуры тела и обильное потоотделение. Ребенку были назначены нестероидные противовоспалительные препараты, симптомы не улучшились. Родители обратились в службу экстренной помощи Национального центра здравоохранения. При объективном обследовании установлено умеренно измененное состояние, тупость перкуторного звука в левой части грудной клетки и отсутствие везикулярного шума в нижней трети левого легкого. Была проведена рентгенография грудной клетки, которая установила однородное затемнение высокой интенсивности с вогнутым верхним краем и уплощенным нижним краем, с изменениями внешнего вида при изменении положения тела. Установлен диагноз плеврит и было прорекомендовано плеврoцентез. При пункции было получено 400 мл серо-цитриновой жидкости. Биохимическое исследование собранной жидкости выявило экссудат с положительной реакцией Ривальта, концентрацию ЛДГ более 200 МЕ/л, активность аденозиндезаминазы более 42 МЕ/мл и количество лимфоцитов более 90% из всех клеток, идентифицированных под микроскопом. Результат GeneXpert MTB/Rif – отрицательный. Заподозрили туберкулезную этиологию плеврита, и больного перевели в отделение, специализирующееся на лечении туберкулеза у детей.

- Определите факторы риска туберкулеза.
- Определить особенности ведения случая
- Прокомментируйте результаты лабораторных исследований и их значимость.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. BOTNARU, Victor; coaut. *Pneumologia*. Chișinău: Tipografia „Balacron”, 2018. 732 p. ISBN 978-9975-3255-5-4.
2. CRUDU, Valeriu., ROMANCENCO, Elena. *Diagnosticul microbiologic al tuberculozei*. Chișinău: „Tipografia Elan Poligraf” 2012. 244 p. ISBN 978-9975-66-297-0.
3. EȚCO, Constantin, CALMIC, Varfolomei, BAHNAREL, Ion. Chișinău, *Promovarea sănătății și educația pentru sănătate*. Chișinău: „Epigraf”, 2013. 600 p. ISBN 978-9975-125-30-7.
4. LANGE, Christoph, MIGLIORI, Giovanni. *Tuberculosis*. Sheffield, UK: European Respiratory Society, 2018. 260 p. ISBN: 978-1-84984-100-9
5. SPINEI, Larisa, LOZAN, Oleg, BADAN, Vladislav. *Biostatistica medicală*. Chișinău: Î.S.F.E.P. „Tipografia Centrală”, 2009. 186 p. ISBN 978-9975-78-743-7
6. VILC, Valentina., ALEXANDRU, Sofia, CRUDU, Valeriu, IGNAT, Rodica. *Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare*. Chișinău: „Tipografia Foxtrot”, 2015. 146 p. ISBN 978-9975-120-82-1.
7. *Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova*. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la Adult. PCN-123. Chișinău, 2020. 152 p. Ha caîre: https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-123-Tuberculoza_la_adult.pdf
8. *Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova*. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la copil. Chișinău, 2020. 180 p. Ha caîre: https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-55-Tuberculoza_la_copil.pdf
9. Programul Național de Control al Tuberculozei pentru anii 2011-2015, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr.1171 din 21.12.2010. B: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 2011, Nr. 259-263.
10. Programul Național de Control al Tuberculozei pentru anii 2016-2020, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr.1160 din 20.10.2016. B: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 2016, Nr.369-378.
11. *CENTERS FOR DISEASE CONTROL*. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Sixth Edition, 2013. CDC. Ha caîre: https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf
12. *International Classification of Diseases*. 11th Revision. The global standard for diagnostic health information. Ha caîre: <https://icd.who.int/en>.
13. *Global Laboratory Initiative*. Model TB diagnostic algorithms. Ha caîre: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf

14. *WHO*: The immunological basis for immunization series: module 5: tuberculosis, 2011. На сайте: <https://www.medbox.org/the-immunological-basis-for-immunization-series-module-5-tuberculosis/preview>
15. *WHO*. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries, 2012. На сайте: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
16. *WHO*. Management of tuberculosis and HIV coinfection. Clinical Protocol, 2013. На сайте: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/78124/E90840_Chapter_4.pdf
17. *WHO*: Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis, 2013. Disponibil: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf?sequence=1
18. *WHO*: Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis, 2013. На сайте: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf?sequence=1
19. *WHO*: Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2014. На сайте: https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/
20. *WHO*: Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide, 2015. На сайте: https://www.who.int/tb/publications/systematic_screening/en/
21. *WHO*: Chest radiography in tuberculosis detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches, 2016. На сайте: <https://www.who.int/tb/publications/chest-radiography/en/>
22. *WHO*: Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017. На сайте: https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/
23. *WHO*: Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2018. На сайте: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
24. *WHO*. Global tuberculosis report, 2019. На сайте: <https://www.who.int/tb/publications/en/>