

Федеральное государственное бюджетное образовательного учреждения
образования «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фармацевтический колледж

Дипломная работа

Тема: Лабораторная диагностика редких форм туберкулеза.
по специальности 31.02.03 Лабораторная диагностика

Выполнила: Гармаш Татьяна Алексеевна

Руководитель: Нестеренко Наталья Васильевна

Рецензент: Михей Татьяна Георгиевна

Заведующая бактериологической лаборатории КГБУЗ «ККПТД №1»

Работа допущена к защите ЦМК спроса «Лабораторных и санитарно-
гигиенических этапов дисциплин»

Протокол №9 от «28» мая 2018 года

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ИЗУЧЕНИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ОСНОВ ТУБЕРКУЛЁЗА РЕДКИХ ФОРМ	6
1.1 Таксономия	6
1.2 Возбудители внелегочного туберкулеза.....	6
1.3 Морфологические и тинкториальные свойства	7
1.5 Культивирование.....	7
1. 6 Ферментативные свойства	8
1.7 Токсинообразование	8
1.8 Антигенная структура	9
1.9 Резистентность	9
1.10 Эпидемиология.....	9
1.11 Патогенез	10
1.12 Классификация внелегочного туберкулеза	11
1.13 Клиническая картина	17
1.14 Иммунитет	17
1.15 Лечение	18
1.15 Профилактика.....	20
ГЛАВА 2. ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	21
2.1 Лабораторная диагностика редких форм туберкулёза.....	21
2.2 Современные методы исследования редких форм туберкулеза	25
2.3 Статистический анализ внелегочного туберкулеза по Красноярскому Краю	27
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	29
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ЛИТЕРАТУРЫ.....	30
ПРИЛОЖЕНИЕ А	32

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз (от лат. *tuberculum* - "бугорок") - широко распространённое в мире инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое палочками Коха. Такое название микобактерии получили в 1882 г. по имени ученого, Роберта Коха открывшего в своей лаборатории возбудителя туберкулёза.

В начале XIX века термин "туберкулёз" ввёл французский врач Рене Лаэннек. В недалёком прошлом были известны такие названия, как чахотка (от слова "чахнуть"), фтиза - в переводе с греческого означающего "истощение". От этого же слова произошло научное название врача, занимающегося лечением больных туберкулёзом. Он называется фтизиатром, а раздел медицины, изучающий туберкулёз - фтизиатрией.

Туберкулез - хроническая инфекция, вызываемая бактериями *Mycobacterium tuberculosis complex*. При поражении туберкулезными микобактериями чаще всего страдают органы дыхания, кроме того, встречается туберкулез костей и суставов, глаз, периферических лимфоузлов. Наиболее часто инфицирование происходит воздушно-капельным путем, реже - контактным или алиментарным.

Внелегочный туберкулез - название, объединяющее формы туберкулеза различной локализации, кроме туберкулеза органов дыхания, так как он отличается не только локализацией процесса, но и особенностями патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения. Заболеваемость туберкулезом вообще в последние десятилетия значительно возросла, а на долю внелегочного приходится 17-19% случаев.

Внелегочный туберкулез — инфекционное заболевание, связанное с проникновением в организм человека микобактерий. Они могут поражать разные системы органов, включая скелет, кишечник, желудок, кожу, глаза,

почки и т. д. Согласно статистическим исследованиям, внелегочные формы, как правило, являются вторичными заболеваниями и развиваются на фоне активно протекающего легочного туберкулеза. Тем не менее изредка у пациентов диагностируются исключительно внелегочные очаги поражения.^[1]

Актуальность работы:

В настоящее время туберкулез распространен практически во всех странах мира, даже экономически развитых. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируются около 10 миллионов заболевших. Высокая распространенность туберкулеза среди взрослого населения способствует развитию и росту инфицированности у детей и подростков. Ежегодно в мире умирает от туберкулеза примерно 7000 человек, а каждый час около 300 человек.^[19]

Цель работы: лабораторная диагностика редких форм туберкулеза.

Задачи:

1. Изучить теоретические аспекты этиологию, патогенез, клиническую картину, профилактику.
2. Изучить методы лабораторной диагностики редких форм туберкулеза.
3. Изучить статистику частоты заболевания редкими формами туберкулеза.

Объект исследования: пациенты с редкими формами туберкулеза.

Предмет исследования:

1. Отделяемый материал при внелегочном туберкулезе.
2. Статистические данные, взятые на базе исследования КГБУЗ Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1.

Решение задач исследования осуществлялось с применением следующих методов: изучение и анализ научно-исследовательской и учебной литературы, нормативно-правовой документации; изучение и анализ статистических данных.

Материалом для написания дипломной работы послужили: учебная литература, научные статьи, и работы авторов.

Структурно дипломная работа состоит из введения, двух глав, заключения.

Во введении раскрыты актуальность, цели и задачи моей дипломной работы.

В первой главе проведено изучение теоретических основ туберкулеза редких форм.

Вторая глава представлена практической частью, в которой описана лабораторная диагностика редких форм туберкулеза, в том числе и современные методы исследования, так же изучение статистических данных заболеваемости по Красноярскому Краю.

В заключение сформулированы основные выводы по дипломной работе.

ГЛАВА 1. ИЗУЧЕНИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ОСНОВ ТУБЕРКУЛЁЗА РЕДКИХ ФОРМ

1.1 Таксономия

Семейство: *Mycobacteriaceae*;

Род: *Mycobacterium*;

Вид: *Mycobacterium tuberculosis* (человеческий вид),

Mycobacterium bovis (бычий вид),

Mycobacterium microti, *Mycobacterium canettii*.^[2]

1.2 Возбудители внелегочного туберкулеза

Возбудителями туберкулёза являются микобактерии — кислотоустойчивые бактерии рода *Mycobacterium*. Всего известно 74 вида микобактерий. Они широко распространены в почве, воде, среди людей и животных.

Однако туберкулёз у человека вызывает условно выделенный комплекс, включающий в себя *Mycobacterium tuberculosis* (человеческий вид), *Mycobacterium bovis* (бычий вид), *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* BCG (БЦЖ-штамм бычьего вида), *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii*. В последнее время к нему отнесены *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium caprae*, филогенетически имеющие отношение к *Mycobacterium microti* и *Mycobacterium bovis*.^[14]

Туберкулез, вызванный различными видами микобактерий, весьма различаются между собой. Основным видовым признаком микобактерий туберкулеза является — патогенность, которая проявляется в вирулентности.

Вирулентность может изменяться в зависимости от факторов внешней среды и по-разному появляться в зависимости от состояния микроорганизма, который подвергается бактериальной агрессии.^[16]

1.3 Морфологические и тинкториальные свойства

Возбудители туберкулеза характеризуются выраженным полиморфизмом (кокковидные, нитевидные, ветвистые, колбовидные формы). В основном они имеют форму длинных тонких (*M. tuberculosis*, *M. africanum*) или коротких и толстых (*M. bovis*) палочек с зернистой цитоплазмой, содержащей от 2 до 12 зерен различной величины (зерна метафосфатов – зерна Муха). Иногда они образуют нитевидные структуры, напоминающие мицелий грибов, что и послужило основанием для их названия (*mykes* - гриб и *bacterium* - бактерия). Неподвижные. Спор не образуют. Имеют микрокапсулу.

Грамположительные. Микобактерии являются кислото-, спирто- и щелочеустойчивыми бактериями. Для их окраски применяют метод Циля-Нельсона (термокислотное протравливание карболовым фуксином). При такой окраске микобактерии выглядят в виде ярко-красных палочек, расположенных одиночно или небольшими скоплениями из 2-3 клетки.^[3]

1.5 Культивирование

Облигатные аэробы. Растут медленно из-за наличия в клеточной стенке липидов, замедляющих обмен веществ с окружающей средой. Оптимальная температура роста 37-38°C, pH 6,8-7,2.

Микобактерии туберкулеза очень требовательны к питательным средам, глицеринзависимые. Для подавления токсического действия образуемых в процессе метаболизма жирных кислот к средам добавляют активированный уголь, сыворотку крови животных и альбумин, а для подавления роста сопутствующей микрофлоры - красители (малахитовый зеленый) и антибиотики, не действующие на микобактерии.

Элективные питательные среды для микобактерий:

- яичные среды Левенштейна-Йенсена, Финна-2;

- глицериновые среды Миддлбука;

- картофельные среды с желчью;
- полусинтетическая среда Школьниковой;
- синтетические среды Сотона, Дюбо.

На плотных средах на 15-20 день инкубирования микобактерии образуют шероховатые плотные колонии кремового цвета бородавчатого вида (напоминают цветную капусту).

В жидких средах через 5-7 дней на поверхности образуется толстая сухая морщинистая пленка кремового цвета. При этом бульон остается прозрачным.^[4]

1. 6 Ферментативные свойства

Возбудители туберкулеза биохимически мало активны. У них обнаружен протеолитический фермент, который в определенных условиях (кислая и щелочная среда) расщепляет белок. Они расщепляют также некоторые углеводы, образуют уреазу. Но свойства эти непостоянны. Поэтому изучение ферментов не имеет диагностического значения.

1.7 Токсинообразование

Возбудители туберкулеза образуют эндотоксин - это белковое вещество впервые выделил Роберт Кох в 1890 и назвал его туберкулином. "Старый" туберкулин - это культуральная жидкость, полученная при росте культуры в глицериновом бульоне и выпаренная при 70° С до 1/10 своего первоначального объема. "Новый" туберкулин - очищенный белковый дериват туберкулина.

Туберкулин обладает свойствами аллергена. Он не оказывает токсического действия на здоровый организм. Его действие проявляется только в зараженном организме. Поэтому введение туберкулина используют с диагностической целью, в постановках аллергических проб (Пирке или Манту). Для этой цели туберкулин готовят из бычьего типа микобактерий туберкулеза.

Вирулентные штаммы возбудителей туберкулеза содержат особый липид корд-фактор, который способствует склеиванию микобактерий и росту их в виде кочев и тяжей.

1.8 Антигенная структура

Микобактерий туберкулеза содержат антиген, в который входят белковые, липоидные и полисахаридные факторы. Этот антиген вызывает в организме выработку антител (агглютининов, преципитинов, комплементсвязывающих веществ и др.). Однако эти антитела обнаруживаются в малых концентрациях, поэтому практически с целью диагностики мало используются.^[5]

1.9 Резистентность

Микобактерии туберкулеза имеют высокую резистентность:

- В высушенной мокроте клетки сохраняют жизнеспособность и вирулентность в течение 5-10 месяцев.
- На предметах больного сохраняются более 3 месяцев.
- В почве сохраняются до 6 месяцев.
- В воде – до 15 месяцев.
- Солнечный свет вызывает гибель микобактерий через 1,5 часа.
- УФЛ – через 2-3 минуты.
- При пастеризации погибают через 30 минут.
- Хлорсодержащие препараты вызывают гибель возбудителей туберкулеза в течение 3-5 часов.^[7]

1.10 Эпидемиология

Основной источник инфекции - больной человек с туберкулезом органов дыхания, выделяющий микробы в окружающую среду с мокротой.

Источниками инфекции могут также быть люди с внелегочными формами туберкулеза и больные животные (крупный рогатый скот, верблюды, свиньи, козы и овцы).

Основной механизм заражения – аэрогенный.

Пути передачи возбудителя – воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Входными воротами при этом является слизистая оболочка полости рта, бронхи и легкие.

Реже заражение туберкулезом может происходить алиментарным (пищевым) путем при употреблении термически не обработанных мясо-молочных продуктов.

Возможен контактно-бытовой путь передачи инфекции от больных туберкулезом при использовании инфицированной одежды, игрушек, книг, посуды и других предметов. Известны случаи заражения людей при уходе за больными животными.

1.11 Патогенез

Проникнув в организм человека, микобактерии фагоцитируются.

В фагоцитах формируются фагосомы, внутри которых микобактерии остаются живыми и размножаются. Они микобактерии транспортируются в регионарные лимфатические узлы, сохраняясь длительное время в “дремлющем” состоянии (незавершенный фагоцитоз). При этом происходит воспаление лимфатических путей (лимфангоит) и лимфатических узлов (лимфаденит).

В месте внедрения возбудителя формируется очаг воспаления. Это воспаление в течение нескольких недель приобретает специфический характер (развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа), в результате чего формируется гранулема. В последующем происходит трансформация макрофагов в эпителиоидные клетки.

При слиянии эпителиоидных клеток образуются гигантские многоядерные клетки. Вокруг очага воспаления формируется

соединительнотканная капсула, некротизированные ткани обызвествляются. В результате этого происходит формирование первичного туберкулезного комплекса, внутри которого находится казеозная некротизированная ткань и остаются живые. [6]

1.12 Классификация внелегочного туберкулеза

Среди внелегочных поражений туберкулезом практическое значение имеют:

- Туберкулез мозговых оболочек, центральной нервной системы.
- Туберкулез кишечника, брюшины, брыжеечных лимфатических узлов.
- Туберкулез периферических лимфатических узлов.
- Туберкулез костей и суставов.
- Туберкулез мочевых, половых органов.
- Туберкулез кожи и подкожной клетчатки.
- Туберкулез глаз.

Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы

Туберкулезный менингит (туберкулез мозговых оболочек головного мозга, туберкулез мозговых оболочек спинного мозга, туберкулезный лептоменингит). Развитие процесса чаще связывают с гематогенным распространением микобактерий туберкулеза или с прорывом казеозного очага мозга в субарахноидальное пространство.

Процесс развивается преимущественно на основании мозга, распространяясь по ходу сосудов и борозд больших полушарий. Характерны нарушения микроциркуляции крови и лимфы, повышенное внутричерепное давление, гидроцефалия, отек, инфаркты мозга.

Клиническая картина складывается из общих явлений (раздражительность, утомляемость, угнетение активности, головные боли и др.) и неврологических признаков: менингеальных симптомов, а также

локальных неврологических симптомов, вплоть до децеребрационной ригидности. Распространение инфекции на оболочки спинного мозга приводит к развитию спинального арахноидита с характерными неврологическими нарушениями.

Туберкулема мозга, туберкулема мозговых оболочек - осумкованный очаг творожистого некроза в субкортикальных отделах ткани головного мозга или в мозговых оболочках. Клинически она проявляется повышением внутричерепного давления и локальными неврологическими нарушениями.

Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов

Туберкулез кишечника. Чаще локализуется в илеоцекальной области, характеризуется бугорковыми высыпаниями на слизистые кишки.

Инфильтративно -язвенный процесс характеризуется слиянием бугорков с образованием язв. Распространение процесса идет как по протяженности, так и в глубину, с казеозно-некротическим и язвенным поражением всех слоев стенки кишки.

Клинически характеризуется интоксикацией, болями, локализующимися в области поражения кишки, диспепсией, признаками ограниченного перитонита, кишечным кровотечением, непроходимостью кишки.

Наиболее тяжелым осложнением является перфорация язвы кишки с развитием разлитого перитонита.

Туберкулез брюшины. Заболевание выраженной гематогенной природы, реже - осложнение локальных форм лимфаденита, туберкулеза других органов брюшной полости и таза.

В начальном периоде образуются бугорковые высыпания на брюшине. Клинические симптомы не выражены, отсутствует интоксикация. В дальнейшем при появлении экссудата - явления интоксикации, диспепсия, потеря массы тела.

Туберкулез брыжеечных лимфатических узлов. В инфильтративной фазе характеризуется воспалительной инфильтрацией в мезентериальных лимфатических узлах без выраженных перифокальных явлений и симптомов интоксикации; в казеозно-некротической фазе - увеличением лимфатических узлов, перифокальной реакцией, вовлечением в процесс брюшины.^[18]

Туберкулез периферических лимфатических узлов

В инфильтративной фазе характеризуется воспалительной инфильтрацией лимфатического узла (одного или нескольких), проявляется увеличением лимфоузлов без выраженных перифокальных явлений и симптомов интоксикации.

В фазе казеозного некроза без размягчения или распада проявляется болями в увеличенных лимфоузлах, перифокальной реакцией, не резко выраженной интоксикацией.

В фазе казеозного некроза с распадом при пальпации выявляется воспалительный конгломерат с флюктуацией, отмечается выраженная интоксикация. Процесс может заканчиваться развитием фиброза или обызвествлением лимфатических узлов.

Туберкулез костей и суставов

Первично спондилит характеризуется поражением тела позвонка без распространения туберкулезного процесса за его пределы; проявляется неопределенными болезненными ощущениями; рентгенологически при томографическом исследовании выявляют очаг деструкции в теле позвонка.

Прогрессирование спондилита приводит к распространению туберкулезного процесса за пределы тела позвонка. Рентгенологически выявляется сужение межпозвоночного пространства, деструкция тел прилежащих позвонков, искривление позвоночного столба, появление абсцессов.

Клинически процесс характеризуется постоянными болями в позвоночнике, ограничением подвижности, образованием свищей, спинномозговыми расстройствами.

Туберкулез костей и суставов конечностей

Первично околоуставной остит характеризуется формированием очага специфического воспаления в метафизе, реже - в эпифизе трубчатой кости с нарушением функции сустава и выпотом в нем (реактивным синовииитом).

При определенных метафизарных локализациях остита возможно распространение процесса на внесуставную поверхность кости с поражением прилежащих мягких тканей, образованием натечных абсцессов и свищей.

Рентгенологически определяется наличие пристеночного очага деструкции, нередко с кортикальным секвестром, или краевой деструкции с маловыраженной периостальной реакцией.

В разгар туберкулезного артрита воспалительные и деструктивные явления в суставе вызывают сильные боли, ограничение движений с образованием контрактур, развиваются абсцессы и свищи.

Рентгенологически определяется выраженный остеопороз, сужение суставной щели, нечеткость, неровность контуров суставных поверхностей, более глубокая деструкция суставных концов костей.

Хронический деструктивный артрит - тяжелое поражение сустава с субтотальным или тотальным разрушением суставных поверхностей, грубой деформацией, контрактурой.

Метатуберкулезный артроз является заключительным этапом болезни, переход в неактивную фазу с преобладанием изменений дегенеративного характера.

Туберкулез плоских костей и суставов таза и грудной клетки.

При первичном поражении плоских костей таза и грудной клетки процесс возникает обычно в губчатом веществе кости и развивается по типу туберкулезного остита с образованием секвестров и свищей.

Туберкулез ребра и ключицы проявляется вначале характерным вздутием кости.

Туберкулез костей и суставов черепа и лица. Чаще поражается лобная, теменная, скуловая кости и верхняя челюсть. При туберкулезе костей черепа наблюдается ограниченная и разлитая формы деструкции с преимущественным поражением внутренней пластинки.

Туберкулезно-аллергические синовиты и артриты являются результатом параспецифических аллергических поражений синовиальной оболочки сустава; проявляются выпотом в суставах, нарушением функции, характеризуются упорным волнообразным течением с ремиссиями и обострениями, часто сезонного характера. В детском возрасте они могут быть проявлением первичного инфицирования туберкулезом.

Туберкулез мочевых, половых органов

Туберкулез почек. Начальная стадия заболевания связана с гематогенным распространением инфекции из активных очагов туберкулеза других органов. Развитие специфического процесса проходит все этапы морфологической эволюции - от специфических очагов с преимущественной локализацией в корковом веществе до полного разрушения почки и мочевыводящих путей.

Кавернозный туберкулез почки характеризуется прорывом и опорожнением через почечную лоханку творожистого некроза с образованием полости, стенки которой имеют типичное строение туберкулезной каверны. Протекающие параллельно деструктивные и фиброзно-склеротические процессы способствуют распространению процесса с прогрессирующим разрушением паренхимы и полостной системы почек (поликаверноз, рубцовые стенозы и пр.) с переходом в фиброзно-кавернозный туберкулез. Заключительной стадией прогрессирующего туберкулеза почки является тотальное поражение с формированием пионефроза и ряда местных и общесистемных осложнений.

Туберкулез мочевыводящих путей. Как правило, эта форма туберкулеза является сопутствующей или осложнением активного туберкулеза почки. Характер процесса определяется распространенностью, глубиной и степенью поражения стенок мочевыводящих путей: от очагового воспаления на слизистой и в подслизистом слое на начальном этапе до глубокого язвенно-некротического деструктивного поражения с исходом в фиброз, рубцовые деформации и стриктуры.

Туберкулез мужских половых органов. Заболевание имеет двойственную патогенетическую природу: как частная форма гематогенно-диссеминированного туберкулеза, так и как осложнение туберкулеза почек и мочевыводящих путей.

Туберкулез женских половых органов. Чаще проявляется в виде туберкулеза маточных труб (сальпингит) или придатков матки (сальпингоофорит). Реже встречается поражение эндометрия и миометрия, иногда процесс распространяется на цервикальный канал и наружные половые органы.

Туберкулез кожи и подкожной клетчатки

К первичным формам относится "первичный аффект" (возникающий в случае инфицирования через кожные покровы), острый милиарный туберкулез кожи и первичная гематогенная скрофулодерма, а также вторичная скрофулодерма (при туберкулезе периферических лимфатических узлов). К вторичным формам туберкулеза кожи относят хронический прогрессирующий туберкулез (волчанка) в различных вариантах.

Туберкулез глаз

Наиболее распространенной формой туберкулеза глаз являются гематогенно-диссеминированные увеиты, которые подразделяются на передние увеиты (ириты, циклиты, иридоциклиты), периферические увеиты (задние циклиты), хориоидиты (хориоретиниты).

Туберкулезные поражения придаточного аппарата глаза встречаются значительно реже, возникают в результате гематогенной диссеминации или

распространения по протяжению с кожи лица, изредка - путем экзогенного инфицирования.

Туберкулезно-аллергические заболевания глаз характеризуются рецидивирующим течением с острым началом каждого рецидива, бурным и относительно коротким течением. Различают следующие варианты: фликтенулезные кератиты, конъюнктивиты, кератоконъюнктивиты, скрофулезный паннус, эписклерит, иридоциклит, хориоретинит.

Туберкулез прочих органов - все прочие, редко встречающиеся изолированные туберкулезные поражения.^[7]

1.13 Клиническая картина

Инкубационный период длится от 3-8 недель до 1 года и более.

Клинические проявления туберкулеза многообразны, поскольку микобактерии могут поражать любые органы (кишечник, мочеполовые органы, кожу, суставы).

Симптомами туберкулеза являются быстрая утомляемость, слабость, потеря массы тела, длительная субфебрильная температура, обильное ночное потоотделение, кашель с мокротой с кровью, одышкой. Симптомов, характерных только для туберкулеза, нет. При поражении кожи отмечаются изъязвленные очаги. При туберкулезе костей и суставов возникают поражения, характерные для артритов любой этиологии: истончение хрящей, возникновение шипов, сужение полостей суставов.^[12]

1.14 Иммунитет

Противотуберкулезный иммунитет формируется в ответ на проникновение в организм микобактерий в процессе инфицирования или вакцинации и носит нестерильный характер, что обусловлено длительной персистенцией бактерий в организме. Он проявляется через 4-8 недель после попадания микробов в организм. Формируется как клеточный, так и гуморальный иммунитет.^[17]

Клеточный иммунитет проявляется состоянием повышенной чувствительности (сенсibilизации). Благодаря этому организм приобретает способность быстро связывать новую дозу возбудителя и удалять ее из организма: Т-лимфоциты распознают клетки, инфицированные микобактериями, атакуют их и разрушают.

Гуморальный иммунитет проявляется синтезом антител к антигенам микобактерий. Образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), которые способствуют удалению антигенов из организма.

Иммунитет при туберкулезе сохраняется до тех пор, пока в организме есть возбудитель. Такой иммунитет называют нестерильным или инфекционным. После освобождения организма от микобактерий иммунитет быстро исчезает.

1.15 Лечение

Антибиотикотерапия - основной метод лечения туберкулеза. По степени эффективности противотуберкулезные препараты делятся на 3 группы:

-группа А - наиболее эффективные препараты: изониазид (антиметаболит, аналог изоникотиновой кислоты, ингибирует синтез ферментов, участвующих в синтезе миколовых кислот, которые входят в состав клеточной стенки микобактерий), рифампицин и их производные. Получены препараты, превосходящие рифампицин по лечебным свойствам (рифапентин и рифабутин), а также комбинированные препараты (рифатер, рифанг и т. д.);

-группа В - препараты средней эффективности: этамбутол (синтетический препарат, ингибирует ферменты, участвующие в синтезе клеточной стенки микобактерий, активен только в отношении размножающихся бактерий), канамицин, стрептомицин, циклосерин, этионамид (протионамид), пипразинамид, флоримицин, производные фторхинолонов;

-группа С - малые противотуберкулезные препараты (ПАСК и тибон или тиоцетозон). Эта группа препаратов в экономически развитых странах и в России не применяется.^{[13][10]}

К сожалению, антибиотикотерапия срывает редко. Дело в том, что микобактерии быстро вырабатывают устойчивость практически ко всем разновидностям антибиотиков, поэтому подобные препараты, как правило, применяются в качестве вспомогательных средств.

Наиболее эффективной считается химиотерапия. На сегодняшний день существует несколько схем подобного лечения. Чаще всего проводится так называемая четырехкомпонентная терапия, которая включает в себя применение рифампицина, стрептомицина, изониазида и пиразинамида.

Некоторые приватные клиники используют более прогрессивную пятикомпонентную схему, добавляя в перечень лекарств некоторые препараты нового поколения. Правильно подобранная комбинация помогает уничтожить возбудителей туберкулеза, но, к сожалению, лечение на этом не заканчивается.

Поскольку химиотерапия при туберкулезе негативно воздействует на организм, применяются различные гепатопротекторы, а также препараты, ускоряющие процесс выведения токсинов из организма (средства, содержащие ацетилцистеин, реосорбилакт). Кроме того, важной частью терапии является прием иммуностимуляторов, включая глутоксим, ксимедон, галавит.^[9]

Иногда в схему лечения включают витамины группы А в целях профилактики развития периферических нейропатий. В некоторых случаях необходимо хирургическое вмешательство.

В частности, операцию назначают в случае формирования гранулем в позвоночнике, так как это единственный способ предотвратить серьезные повреждения нервных корешков и спинного мозга. Даже после проведения всех терапевтических мероприятий есть правила, которыми должен руководствоваться больной. Важным этапом восстановления организма является здоровый образ жизни и правильная диета. Рацион должен включать в себя питательные вещества, а также весь комплекс витаминов и минералов.

Важно восстановить нормальную массу тела. А еще при туберкулезе (легочном или внелегочном) обязательным является регулярное санаторно-курортное лечение.^[15]

1.15 Профилактика

Специфическую профилактику осуществляют путем введения живой вакцины БЦЖ (BCG - Bacille Calmette-Guerin). Штамм БЦЖ селекционирован в 1919 г. А. Кальметтом и К. Гереном.

Вакцинацию проводят у новорожденных на 3-7-й день жизни внутрикожно. На месте введения вакцины формируется инфильтрат с небольшим узелком в центре. Обратное развитие инфильтрата происходит в течение 3-5 месяцев. Ревакцинацию проводят – в 7 и 14 лет лицам с отрицательной реакцией Манту. У новорожденных со сниженной резистентностью и в регионах, благополучных по туберкулезу, применяется менее реактогенная вакцина БЦЖ-М, содержащая в 2 раза меньшее количество микробов.^[11]

ГЛАВА 2. ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

2.1 Лабораторная диагностика редких форм туберкулёза

Бактериоскопический метод исследования

Остается одним из основных методов. Преимущество его заключается в скорости получения результатов. Однако возможности его ограничены. Известно, что положительный результат при прямой бактериоскопии мазка, окрашенного по Цилю — Нильсену, может быть получен при значительном содержании микобактерий туберкулеза в патологическом материале.

Больные, особенно в процессе антибактериальной терапии, могут выделять микобактерии в небольшом количестве. В таких случаях метод может оказаться недостаточно чувствительным для их выявления, что обуславливает применение вышеуказанных методов обогащения или накопления.

Наибольшее распространение получил метод флотации, при котором микобактерии туберкулеза, содержащиеся в патологическом материале, при встряхивании водной суспензии этого материала с углеводородом, имеющим меньшую относительную плотность, чем вода, всплывают вместе с образующейся пеной. В качестве углеводорода применяют бензин, бензол, ксилол или толуол.

Для исследования 10—15 мл мокроты переливают в бутылку вместимостью 250 мл и добавляют равное количество 0,5% раствора едкого натра или едкого кали с целью гомогенизации. Через 5—10 мин тщательного встряхивания к гомогенизированной жидкости добавляют 100 мл дистиллированной воды и 0,5 мл любого углеводорода.

После повторного встряхивания в течение 5—10 мин бутылку доливают до горлышка дистиллированной водой. Через 30 мин после

добавления воды на поверхности образуется сливкообразное кольцо, состоящее из капелек углеводорода и микобактерий туберкулеза.

Препараты для бактериоскопии готовят из флотационного кольца. На предметные стекла пастеровской пипеткой наносят несколько капель содержимого флотационного кольца, занимая $1/3$ площади. После подсыхания мазка вновь той же пипеткой наносят капли флотационного кольца. Такое наслаивание производят 3—4 раза, предварительно высушивая предыдущую каплю. Затем высушенные мазки фиксируют в пламени горелки и окрашивают.

Метод флотации повышает обнаружение микобактерий туберкулеза по сравнению с обычной бактериоскопией более чем на 10%. Метод седиментации в настоящее время является одним из обязательных лабораторных исследований в диагностике туберкулеза, включающих бактериоскопии и одновременно посев патологического материала на питательные среды.

Бактериологический метод

Питательные среды

Среда Левенштейна - Йенсена: солевой раствор; однозамещенный фосфат калия - 2,4 г; магния сульфат - 0,24 г; магния цитрат 10,6 г; аспарагин - 3,6 г; глицерин - 12 мл; картофельная мука - 5 г; вода дистиллированная - 600 мл.

Реактивы растворяют в указанной последовательности при слабом подогреве и стерилизуют 2 ч текучим паром. Солевая основа может быть приготовлена с запасом на 3-4 нед.

Яичная масса. 24-27 (в зависимости от величины) свежих диетических яиц моют проточной теплой водой, щеткой с мылом, погружают на 30 мин в 70% спирт, затем над спиртовкой в боксе разбивают стерильным пинцетом в

колбу с бусами, хорошо размешивают и к 1 л яичной массы добавляют 600 мл солевого раствора. Смесь фильтруют через марлевый фильтр, добавляют 20 мл стерильного 2% раствора малахитового зеленого и разливают в пробирки по 5 мл. Свертывание производят при 85° С в течение 45 мин.

Среда Финна II. Солевая основа: магния сульфат - 0,5 г; натрия цитрат - 1 г; квасцы железоаммиачные - 0,05 г; калия фосфат однозамещенный - 20 г; аммония цитрат однозамещенный - 20 г; натрия глутамат однозамещенный - 5 г; глицерин - 20 мл; вода дистиллированная - до 1 л.

Ингредиенты растворяют в указанном порядке в теплой дистиллированной воде. Устанавливают рН 6,3-6,5. Стерилизуют при 1 атм 20 мин.

Яичная среда. 12 яиц моют щеткой с мылом, обрабатывают спиртом. Разбивают стерильным пинцетом и выливают в стерильную колбу с бусами, которую после добавления каждого яйца встряхивают до образования однородной массы. Добавляют 10 мл 20% водного раствора малахитового зеленого и 300 мл солевого раствора. Фильтруют через марлевый фильтр и свертывают при температуре 85° С в течение 30 мин.

Методика проведения исследования:

Культуральный метод выявления микобактерий имеет преимущества перед методом микроскопии. Он позволяет выявить микобактерии туберкулеза, если их содержится в исследуемом материале около 100 в 1 мл, и, кроме того, изучить выделенную культуру, определить чувствительность ее к противотуберкулезным препаратам.

Бактериологическому исследованию подвергается самый различный материал: мокрота, промывные воды бронхов, желудка, экссудат, моча, спинномозговая жидкость и т.п. При посеве нужно освободить исследуемый материал от сопутствующей флоры.

Наиболее принятым методом является обработка исследуемого материала трехзамещенным фосфатом натрия, который угнетает сопутствующую флору. Этот реактив является щадящим для туберкулезных палочек и допускает длительную экспозицию патологического материала без нарушения жизнеспособности микобактерий туберкулеза.

Обработка состоит в добавлении к исследуемому материалу равного по объёму количества 10% трехзамещенного фосфата натрия и инкубации этой смеси при 37⁰С в термостате в течение 24 часов. После инкубации материал центрифугируют, надосадочную жидкость сливают в дезинфицирующий раствор. К осадку добавляют 1 мл натрия хлорида и засеивают по 0,5 мл на 2 пробирки яичной среды.

Для повышения высеваемой микобактерий целесообразно делать посев патологического материала на две среды, среды – Левенштейна – Йенсена и на среду Финна II. Посевы проверяют каждые 7-10 дней.

Большинство посевов дают рост возбудителя туберкулеза в течении двух месяцев. При отсутствии роста к этому времени посев считают отрицательным. Во избежание высыхания сред на пробирки надевают резиновые колпачки.

Ускоренный метод Прайса

Для ускоренной диагностики используют метод Прайса: на предметные стекла делаю толстые мазки из исследуемого материала. Мазки высушивают, обрабатывают несколько минут 2-6% серной кислотой, промывают стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Затем стекла опускают во флакон с гемолизированной цитратной кровью в разведение 1:4-1:8 и ставят в термостат. Через несколько дней стекла извлекают, препараты фиксируют и окрашивают по Цилю – Нельсену, затем микроскопируют. Вирулентные штаммы образуют микрокультуры, имеющие вид кос, жгутов.

2.2 Современные методы исследования редких форм туберкулеза

Проведение диагностики на анализаторе ПЦР GeneXpert

Система GeneXpert предназначена для проведения диагностики *in vitro* и определения в образцах МБТ с чувствительностью к рифампицину с использованием методов ПЦР в реальное время.

Для работы системы используются одноразовые картриджи, содержащие реагенты для ПЦР, в которых и происходит реакция. Поскольку картриджи являются автономными, перекрестная контаминация образцов исключена. Результаты тестов предоставляются в графическом, табличном и цифровом форматах.

Особые преимущества системы GeneXpert

- * Простота и удобство в работе
- * Высокая скорость получения результатов
- * Автоматизированная подготовка образцов
- * Высокая точность получаемых результатов
- * Исключена контаминация на любой стадии работы
- * Система с произвольным доступом – возможность постановки теста в любое время

Анализатор бактериологический BD Bactec™ MGIT™ 960

Главное отличие метода – применение жидких питательных сред для культивирования с последующей люминесцентной детекцией роста в БАСТЕК MGIT 960. Рост МБТ на жидкой питательной среде в этих системах удается обнаружить уже через 1-2 недели в зависимости от исходного количества в диагностическом материале. Частота выявления микобактерий выше на 8-10%, чем на плотных питательных средах.

Автоматизированная система ВАСТЕС использует среды содержащие различные ПТП, что позволяет сократить время исследования лекарственной устойчивости микобактерий до 10-14 суток.

Наиболее питательной средой 7Н9 содержат в природной части под силиконом флуоресцентный микобактерией в процессе поглощения кислорода индикатор начинает светиться, регистрация флуоресценции в системе ВЕСТЕС MGIT производится автоматически.

Пробирка MGIT 960 содержит модифицированную бульонную основу 7Н9.

Формула корректируется с возможным внесением добавок в зависимости от функциональных требований. На дне пробирки имеется помещенный силикон флуоресцентный датчик. Пробирку во время наполнения промывают 10% CO₂, затем закрывают полипропиленовой закручивающейся крышкой. Крышку открывать следует только в случае необходимости внесения каких-либо веществ в среду.

Манипуляции проводить в ламинированном боксе 2 - класса защиты.^[1]

2.3 Статистический анализ внелегочного туберкулеза по Красноярскому Краю

На основе полученных статистических данных о основных показателях заболеваемости внелегочным туберкулезом на 1000 населения по Красноярскому Краю провела сравнительный анализ за последние три года. И выявила, что за последние годы заболеваемость внелегочными формами туберкулеза значительно снизилась.^[20] (ПРИЛОЖЕНИЕ А)

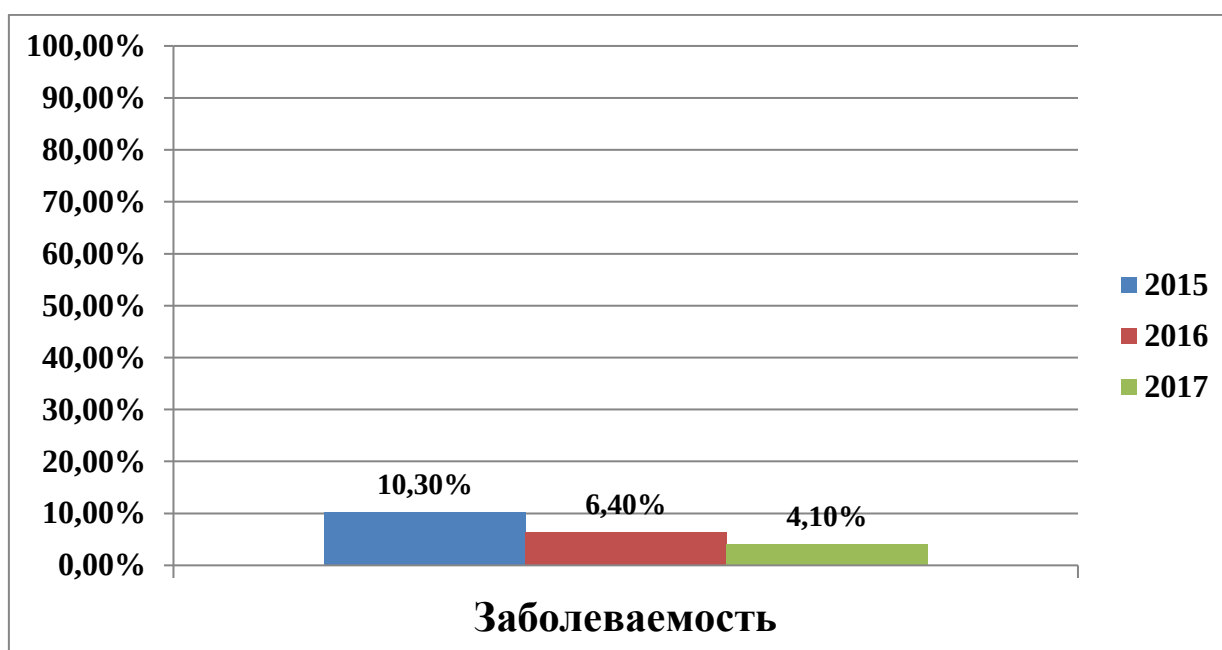


Рисунок 1 – Основные показатели по внелегочному туберкулезу по Красноярскому Краю на 1000 человек

Так же на основе статистических данных о структуре туберкулеза по Красноярскому Краю я провела сравнительный анализ по трем наиболее распространённым формам внелегочного туберкулеза. (ПРИЛОЖЕНИЕ А)

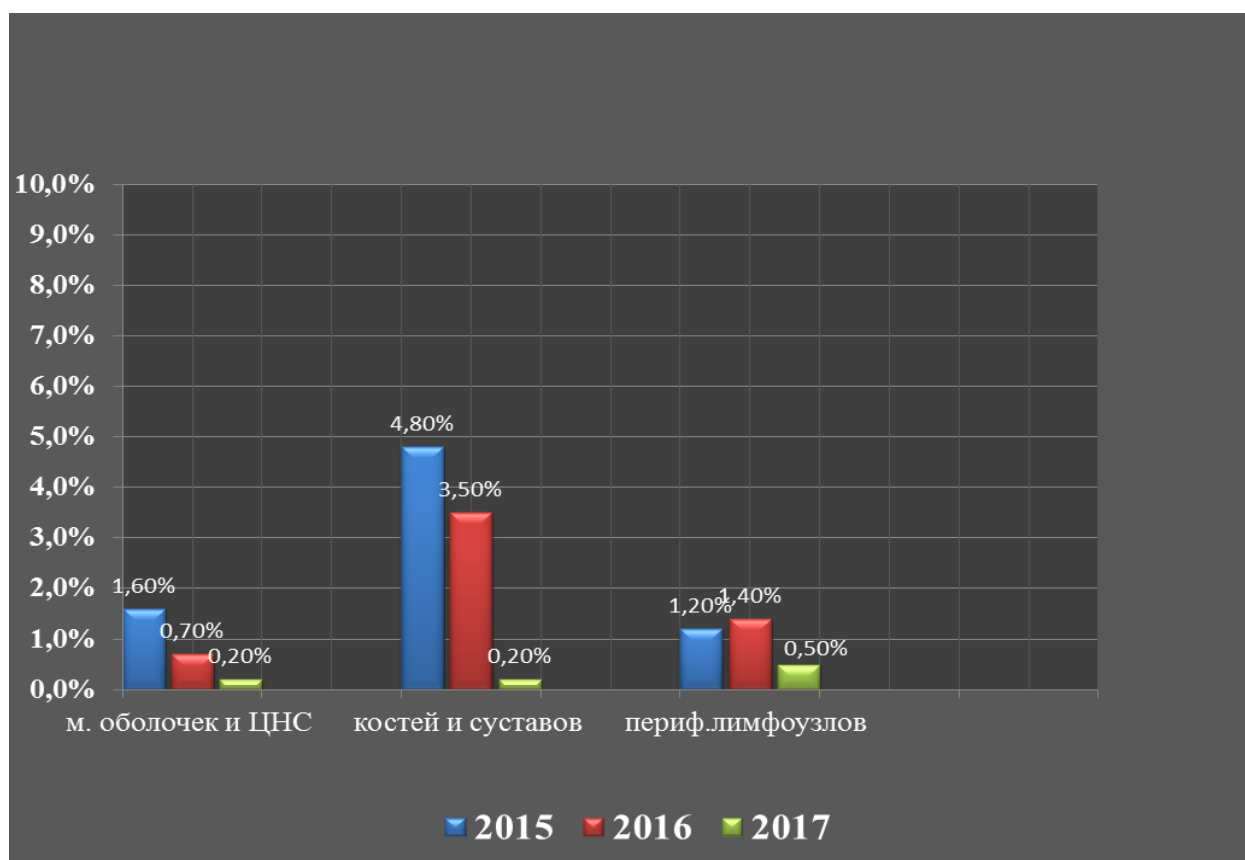


Рисунок 2 -Основные показатели наиболее распространённых форм внелегочного туберкулеза

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучила теоретические аспекты внелегочного туберкулеза. Возбудители туберкулеза очень изменчивы и быстро приобретают устойчивость к лекарствам, их трудно не только уничтожить лекарствами, но и обнаружить. Туберкулезом болеют не только люди, но и животные, которые могут быть источником инфекции. Палочка туберкулеза чаще всего передается воздушно-капельным путем. Редко туберкулез получают с пищей (молоком или мясом), водой (если водоемы заражены стоками из туберкулезных больниц или ферм, где есть больной скот) или внутриутробно. Иногда туберкулезом заражаются через ранки на коже.

2. Изучила основные методы лабораторной диагностики редких форм туберкулеза, а также современные методы исследований. На основе проделанной мною работы я выявила, что современные методы исследования являются наиболее эффективными в диагностики внелегочного туберкулеза. Благодаря современным методам диагностировать туберкулёз и назначить правильное лечение можно всего за 16–35 дней, в то время как раньше на это уходили месяцы. Но самой основной проблемой является покупка дорогостоящего оборудования, к сожалению не каждое медицинское учреждение может себе его позволить.

3. На основе статистических данных, получила, что за последнее время заболеваемость внелегочными формами туберкулеза значительно снизилась, за счет повышения ветеринарного надзора.

Так же, не смотря на общее снижение внелегочными формами туберкулеза, выявила, что по-прежнему одним из наиболее социально значимых заболеваний и являясь наиболее частой локализацией внелегочного туберкулеза является поражение костей и суставов, это может происходить за счет чрезмерной нагрузки на опорно-двигательный аппарат, переохлаждения и тяжелых условий труда.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ от 21.03.2003 N 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации"
2. Беляев, С.А. Микробиология: Учебное пособие / С.А. Беляев. - СПб.: Лань П, 2016. - 496 с
3. Блинов, Л.Н. Санитарная микробиология: Учебное пособие КПТ / Л.Н. Блинов, М.С. Гутенев, И.Л. Перфилова и др. - СПб.: Лань КПТ, 2016. - 240 с.
4. Волина, Е.Г. Частная микробиология: Учебное пособие / Е.Г. Волина, Л.Е. Саруханова. - М.: РУДН, 2016. - 222 с.
5. Емцев, В.Т. Микробиология: Учебник для бакалавров / В.Т. Емцев. - Люберцы: Юрайт, 2016. - 445 с.
6. Левинсон, У. Медицинская микробиология и иммунология / У. Левинсон. - М.: Бином, 2015. - 1181 с.
7. Литвина Л. А. Общая микробиология: учеб. - метод. пособие / Новосиб. гос. агр. ун-т. Биол.-технол. фак. ИЗОП; сост. Л.А. Литвина. – Новосибирск: Изд-во НГАУ, 2016. – 92 с.
8. Руководство по лечению лекарственно-устойчивых форм туберкулёза. Издание ВОЗ.
9. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 240 с.
10. Сайт ВОЗ. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулёза [Электронный ресурс] - Режим доступа: - www.who.int/publications/list/9241546956/ru/index.html/ - Загл. с экрана.
11. Факты о туберкулёзе [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.who.int/topics/tuberculosis/ru/index.html Сайт Всемирной организации здравоохранения/ - Загл. с экрана.
12. Внелегочный туберкулез: причины, симптомы и лечение [Электронный ресурс] – Режим доступа:

<http://fb.ru/article/254991/vnelegochnyy-tuberkulez-prichinyi-simptomyi-i-lechenie/> - Загл. с экрана.

13. Туберкулез — Первые симптомы и методы лечения[Электронный ресурс] – Режим доступа:- <https://medtub.ru/vidy-tuberkulyoza/vnelegochnyj-tuberkulez/> - Загл. с экрана.

14. Микобактерии. Туберкулез. Рисунки туберкулеза. Картинки микобактерий. [Электронный ресурс] – Режим доступа:- <https://meduniver.com/Medical/Microbiology/10.html>

15. Всемирная конференция Международного союза борьбы с туберкулезом. [Электронный ресурс] – Режим доступа:- <https://ftiza.su/vsemirnaya-konferentsiya-mezhdunarodnogo-soyuza-borbyi-s-tuberkulezom-i-boleznyami-legkih/>

16. Возбудитель туберкулеза и его свойства. - Виды микобактерий и их дифференциация. [Электронный ресурс] – Режим доступа:- http://micro.moy.su/publ/chastnaja_mikrobiologija/vidy_mikobakterij_i_ikh_differenciacija/vozbuditel_tuberkuleza_i_ego_svojstva/25-1-0-249

17. Центры по контролю и профилактике заболеваний туберкулёзом [Электронный ресурс] – Режим доступа:- <http://www.iacmac.ru/rus/all/org/cdc.shtml>

18. Внелёгочный туберкулёз [Электронный ресурс] – Режим доступа:- <https://refdb.ru/look/2791994-pall.html>

19. Актуальность проблемы внелёгочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях[Электронный ресурс] – Режим доступа:- <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnost-problemy-vnelegochnogo-tuberkuleza-v-sovremennyh-epidemiologicheskikh-usloviyah>

20. Государственный доклад о состоянии здоровья населения и деятельности здравоохранения Красноярского края в 2015 году. – Красноярск, 2016 – 283 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

	2015 год	2016 год	2017 год
Туберкулез мозговых оболочек и ЦНС	1,6%	0,7%	0,1%
Туберкулез костей и суставов	4,8%	2,4%	2%
Туберкулез периферических лимфоузлов	1,2%	1,2%	0,5%
Туберкулез мочеполовых органов	0,4%	0,4%	0,4%
Туберкулёз женских органов	0,9%	0,6%	0,5%
Туберкулёз глаз	0,5%	0,5%	0,4%
Туберкулез кожи	0,6%	0,4%	0,1%
Туберкулез печени	0,3%	0,2%	0,1%
ВСЕГО	10,3%	6,4%	4,1%

Таблица 1. Основные статистические данных о структуре редких форм туберкулеза по Красноярскому Краю на 1000 населения

