



# Туберкулез: основные достижения нерешенные вопросы

**Лепшина С.М.**

Научно-практическая конференция

с международным участием «Проблемы выявления и лечения туберкулеза на современном этапе»

24.03.22 г. Луганск

# История

- ТБ известен с древних времен
- Гиппократ не признавал ТБ инфекционным заболеванием
- **Вильмен 1865г.** доказал, что ТБ – болезнь инфекционной природы (заразил кроликов при п/к введении им тканей пораженных органов и при вдыхании распыленной мокроты больных ТБ), но он не выявил возбудителя



Р. Кох.

**24 марта 1882г. Р. Кох**

доказал инфекционную природу ТБ и предложил  
метод обнаружения бациллы» ТБ (БК)

1905г. – стал лауреатом Нобелевской премии по  
физиологии и медицине

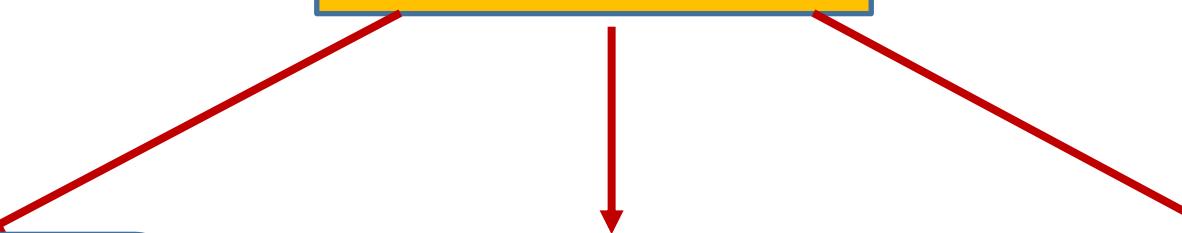
# **Фтизиатрия**

## Основные разделы

Патогенез  
патоморфология

**МБТ**  
диагностика

Лечение  
профилактика



# Классификация микобактерий

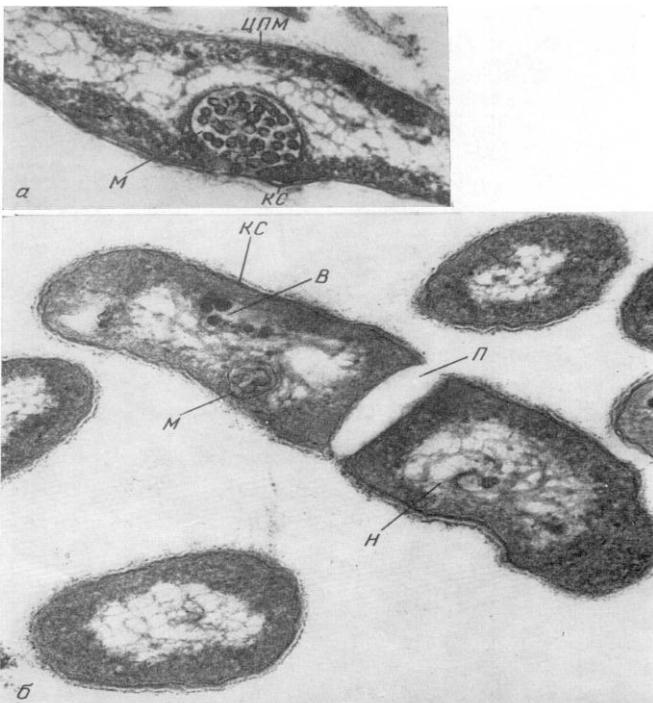
## Род **Mycobacterium** (> 175 видов микобактерий)

### Микобактерии:

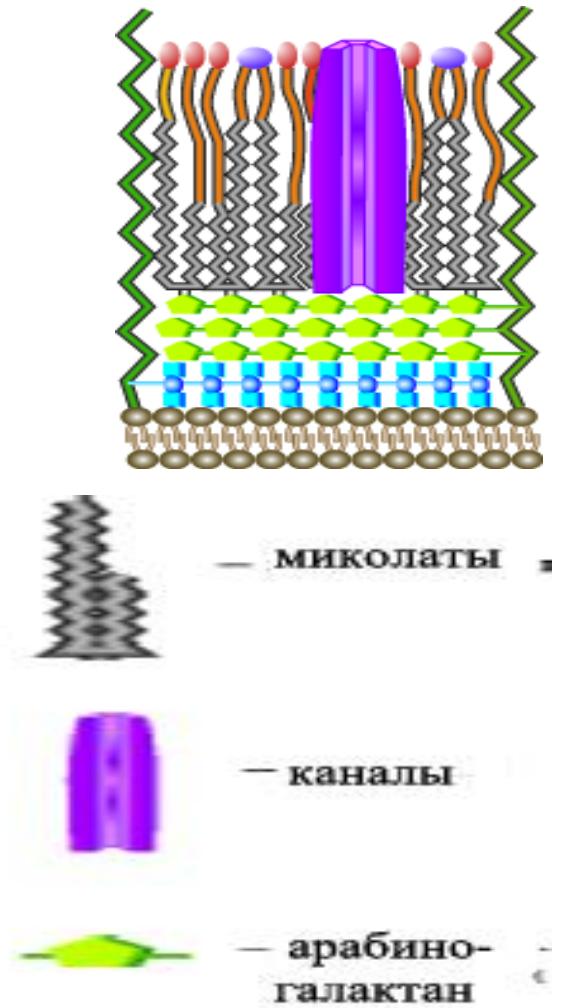
- **патогенные**
  - а) виды **M.**, вызывающие ТБ, объединены в комплекс **M.tuberculosis**:  
*M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.bovis BCG*, *M.africanum*, *M. mikroti*, *M .canetti*  
*M. pinnipedii*, *M .caprae*
  - б) **M. leprae**
- **условно патогенные, нетуберкулезные (НТМБ)- микобактериоз**

# Характеристика и строение МБТ

- Имеют форму изогнутой палочки длиной 0,8-5,5 мкм, шириной 0,2-0,6 мкм.  
Ширина неравномерная
- Величина и форма МБТ зависят от условий среды
- Отличаются медленным ростом на питательных средах

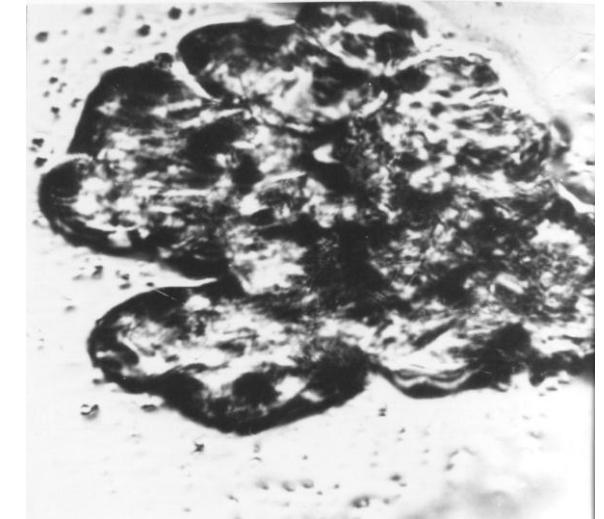


**Клеточная стенка**  
(схема)



# Свойства МБТ

- Патогенность
- Вирулентность
- Устойчивость во внешней среде
- Устойчивость к кислотам, щелочам, спиртам
- Изменчивость:
  - ✓ морфологическая (колбообразные, ветвистые, L-формы и др.)
  - ✓ культуральная (изменение морфологии и цвета культур при росте на питательных средах)
  - ✓ тинкториальная (изменения по отношению к красящим веществам)
  - ✓ биологическая (изменение степени вирулентности)
  - ✓ лекарственная устойчивость

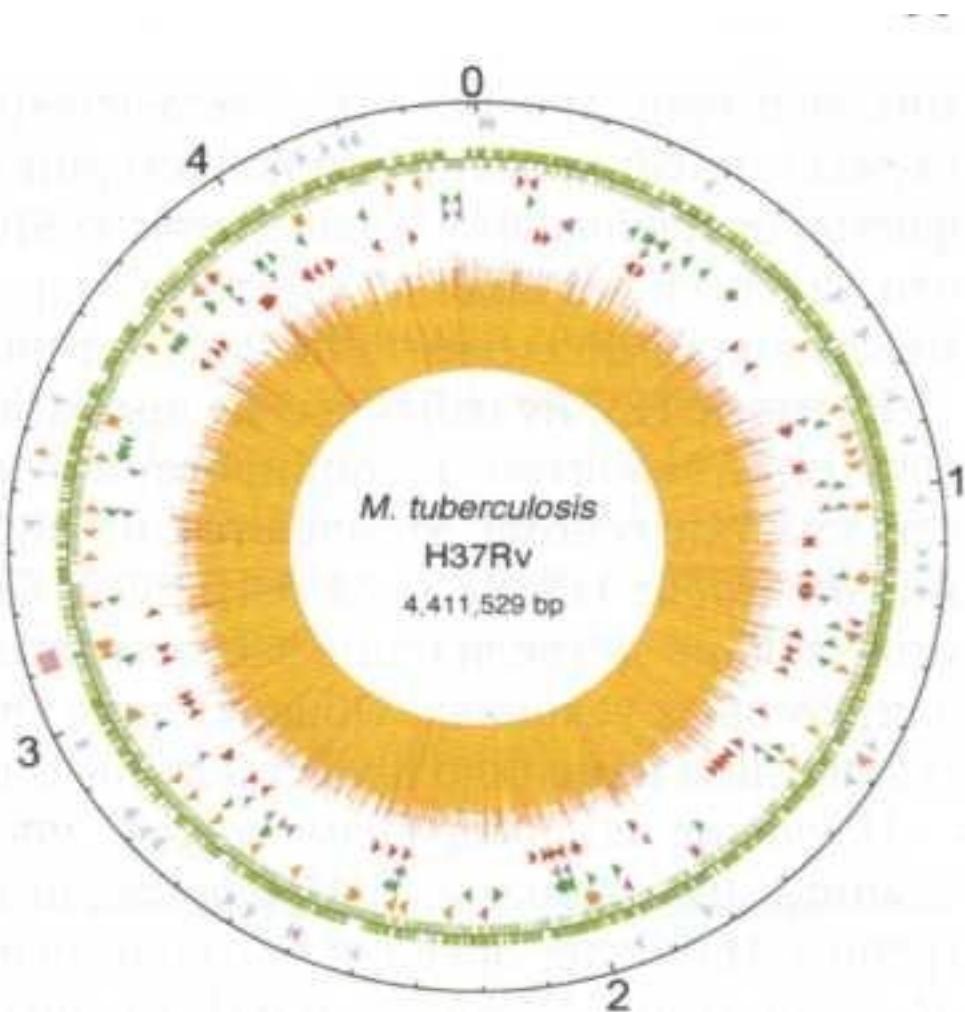


# **Эволюция M.tuberculosis**

В последнее время прослеживается тенденция к разделению M.tuberculosis на кластеры или семейства

- Beijing (Пекинский )
- LAM (American and Mediterranean)
- Orphan
- Ural
- Haarlem
- др.

# Геном МБТ



- В 1998г. Международной группой ученых (Великобритания, Франция, США, Дания)  
расшифрован геном «музейного» штамма МБТ H37RV
- Он содержит более 4,4 млн. пар нуклеотидов и 4 тыс. генов

## Мутации в генах, связанных с ЛУ МБТ

Препарат	Ген	Продукт гена	Частота
Рифампицин	рроB	β-субъединица РНК-полимеразы	95%
Изониазид	katG	Каталаза-пероксидаза	60%
	acpM	Ацетилированный белок-носитель	10%
	kasA	Синтетаза	5%
	inhA	Иноилредуктаза	25%
Этионамид	inhA	Иноилредуктаза	70%
Пиразинамид	pncA	Пиразинамида	90%
Стрептомицин	rpsL	12-субъединица рибосомальный протеин	90%
	rrs	16-субъединица (S) рРНК	10%
Канамицин	rrs	16-субъединица (S) рРНК	90%
Этамбутол	embB	Арабинозилтрансфераза	90%
Фторхинолоны	gyrA	А-субъединица ДНК-гиразы	60%
	gyrB	В-субъединица ДНК-гиразы	40%
Бедаквилин	atpE	ATP-synthase	

## **МРТБ (%)**

### **2018 (г.с.)**

- среди ВДТБ - 29,7**
- среди повторных - 57,7**
- вылечено - 56,3**  
(вылечено ВДТБ ч – 73,8)

### **2019 (г.с.)**

- среди ВДТБ - 28,3**
- среди повторных - 52,4**
- вылечено - 56,3**  
(вылечено ВДТБ ч – 74,9)

# **Множественная (смешанная) туберкулезная инфекция (МТИ)**

**В 1975г. E. Mankiewiez, M. Livak впервые описали МТИ (2 и > штамма)**

- исследовано более 200 человек, 14,1% из них были инфицированы более чем одним штаммом МБТ
- Долгое время считалось, что реактивация эндогенной (после лечения) ТИ обусловлена тем же штаммом , что был выявлен при первом эпизоде болезни
- Однако позже были описаны случаи реинфекции другим штаммом
- Применяют МГМ (ДНК- фингерпритинг, сполиготипирование и типирование вариабельности tandemных повторов), однако МТИ не всегда можно определить

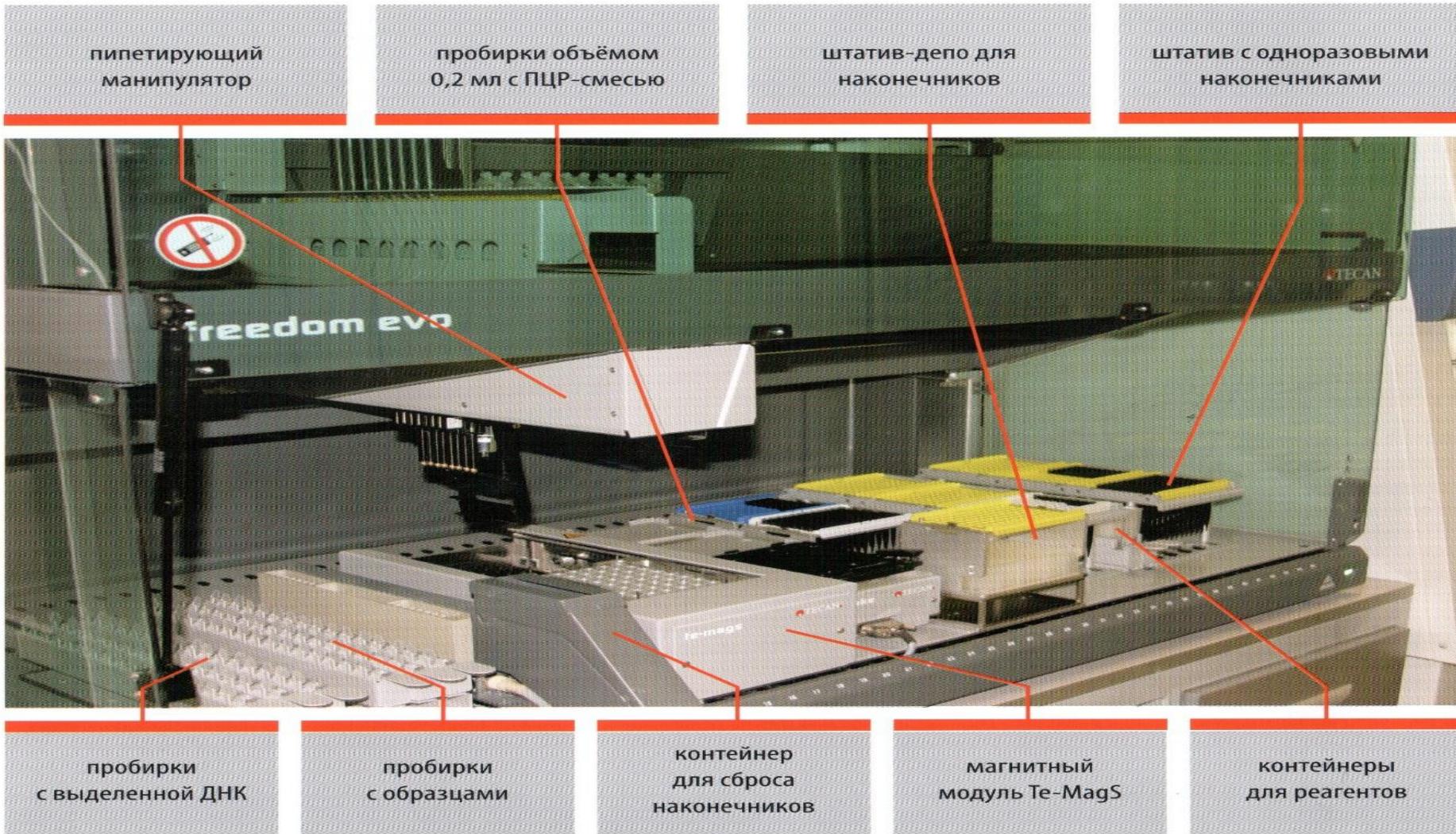
## **Quorum sensing** (кворум, «социальное» поведение бактерий)

- QS-это одно из проявлений надорганизменного уровня самоорганизации бактерий (в том числе и МБТ), благодаря которому микробные сообщества могут вести себя как многоклеточный организм
- С помощью сигнальных молекул QS бактерии могут общаться друг с другом и координировать свою деятельность
- Основным феноменом QS является образование бактериальных **биопленок**
- Бактериальные биопленки у МБТ играют роль в образовании казеозного некроза и полостей в легких
- **Бактерии в биопленке на несколько порядков более устойчивы к АБП по сравнению с планктонными бактериями**
- Есть гипотеза, что эпидемии – результат «договоренности» микробов (А.Л. Гинцбург, 2003)

**Ингибиторы QS – альтернативная терапия ТБ**

# Роботизированная станция

лабораторный компонент зависит от всех этапов, начиная от сбора мокроты и заканчивая ее исследованием



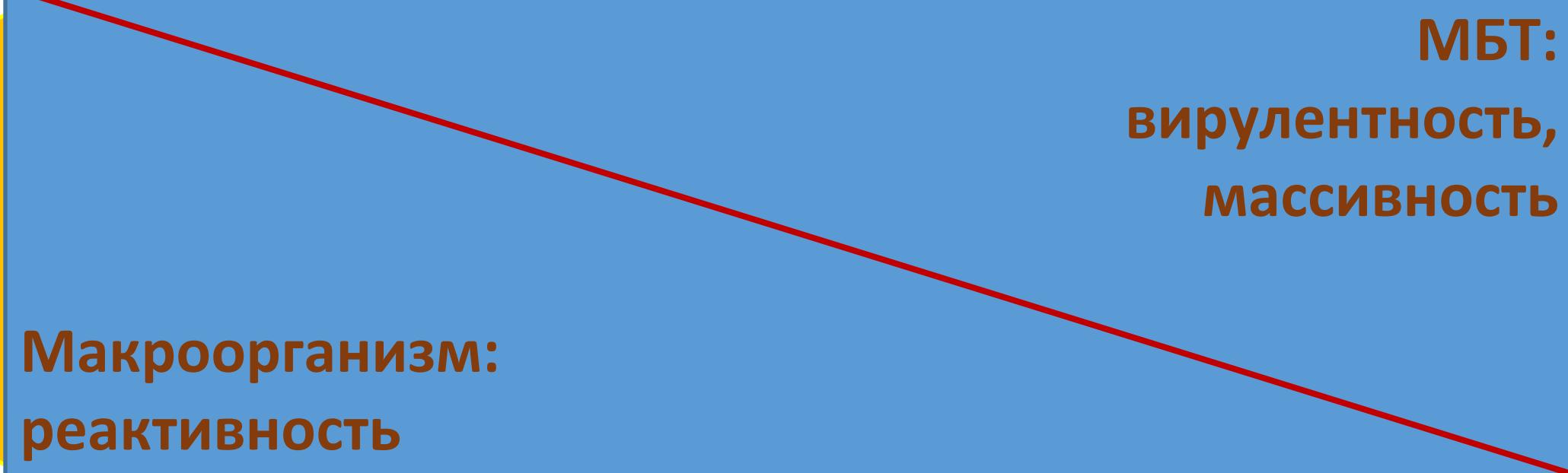
# Роботизированная станция

**Позволяет:**

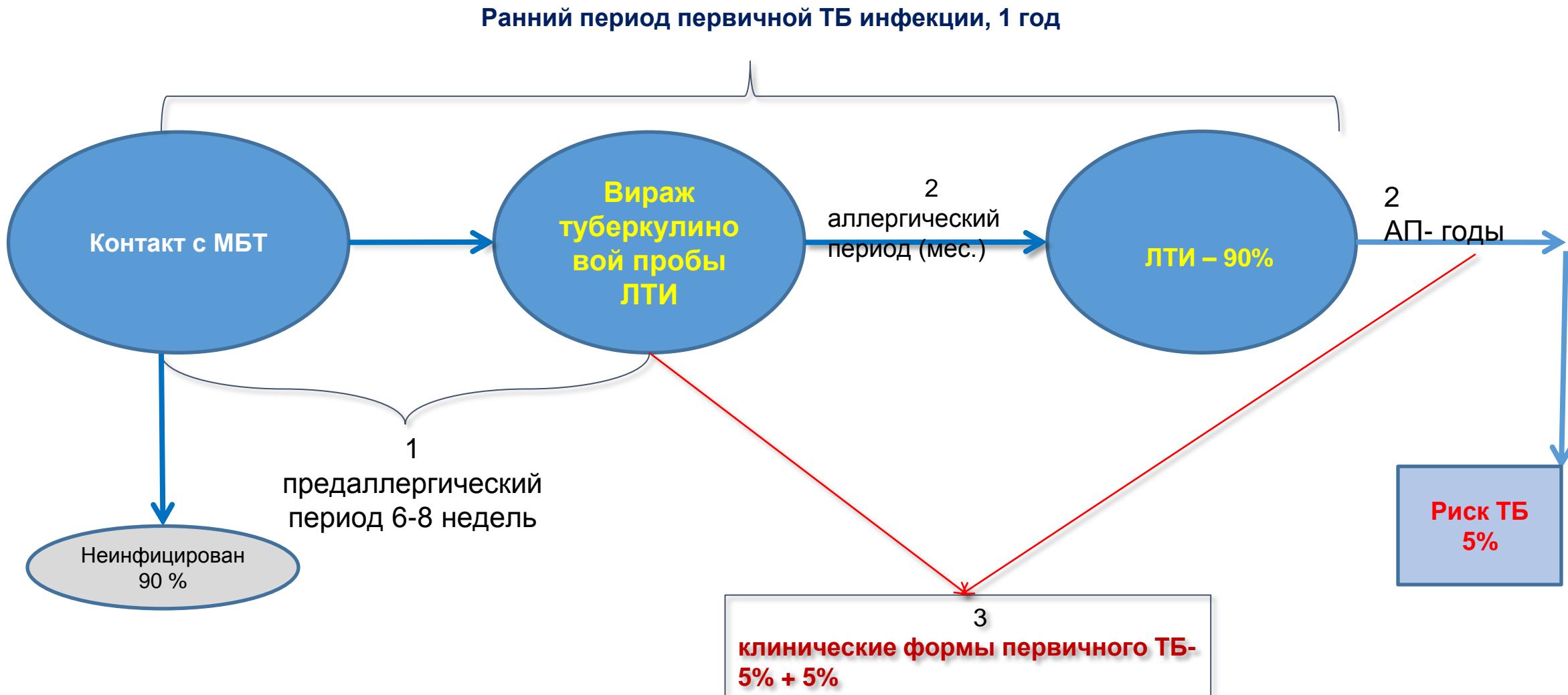
- обнаружить МБТ- 96 образцов мокроты за 4 часа
- определить ТЛЧ к ПТП 1 и 2 ряда - 1 день
- уменьшить трудозатраты в 6 раз
- увеличить производительность лаборатории
- повысить безопасность труда (инактивирующий реагент А)
- обеспечить стандартизованное выделение ДНК
- снизить риск контаминации
- снизить себестоимость 1 анализа

# Условия, необходимые для развития ТБ

Соотношение между:



# Патогенез туберкулеза



# ЛТИ

- МБТ- древний патоген, который в процессе эволюции разработал сложные механизмы, позволяющие избежать иммунного надзора и приобрести способность к персистенции в организме хозяина
- Способ выживания МБТ- синтез веществ, влияющих на пролиферацию и дифференциацию иммунокомпетентных клеток. **Регулон DosR**- обеспечивает дормантность (ген *hspX* кодирует белок, который снижает скорость размножения МБТ *in vivo*)

## Доказана роль наследственных факторов в восприимчивости к ТБ

- 25% населения земного шара инфицировано ТБ-и, заболевают -около 10 млн. ч.
- Разный уровень восприимчивости к ТБ у «контактных» лиц в семьях больных ТБ
- Разный уровень восприимчивости к ТБ у различных этнических групп
- Повышенная конкордантность\* возникновения ТБ у монозиготных (однояйцевых) близнецов

\* конкордантность - наличие определенного признака у обоих близнецов

# Изучается предрасположенность к туберкулезу на основе HLA \* и NRAMP \*\*

- **Комплекс аллелей семейства HLA - DR2** (восприимчивость к ТБ)
- **Аллели локуса HLA-DQ** (клиническая картина ТБ)
- **Ген NRAMP** (восприимчивость к внутриклеточным паразитам)

\*Главный комплекс гистосовместимости

\*\*NRAMP- макрофагальный протеин

- Ген CD 209 отвечает за захват инфекта
- Дендритные клетки имеют лектиновый рецептор
- У лиц с генотипом AG и GG по гену CD 209 – количество рецептора снижено
- Летальность от ТБ ↑ в 6 раз

# **Роль наследственного фактора в патогенезе КП**

## **Казеозная пневмония**

- иммунодефицит
- определенное значение имеет наследственный фактор (характеризующийся фенотипом HLA –A3, B8, B15, Cw2 и изоформы гаптоглобина 22)

**Обеспечивает:**

- низкую способность к реакциям клеточного иммунитета на антигены МБТ
- тяжелое течение
- низкую эффективность лечения

# Патогенез ТБ на клеточном уровне

Особое взаимодействие МБТ с макроорганизмом определяется

- гиперчувствительностью клеток замедленного типа к туберкулопротеинам и другим компонентам МБТ (ГЧЗТ)

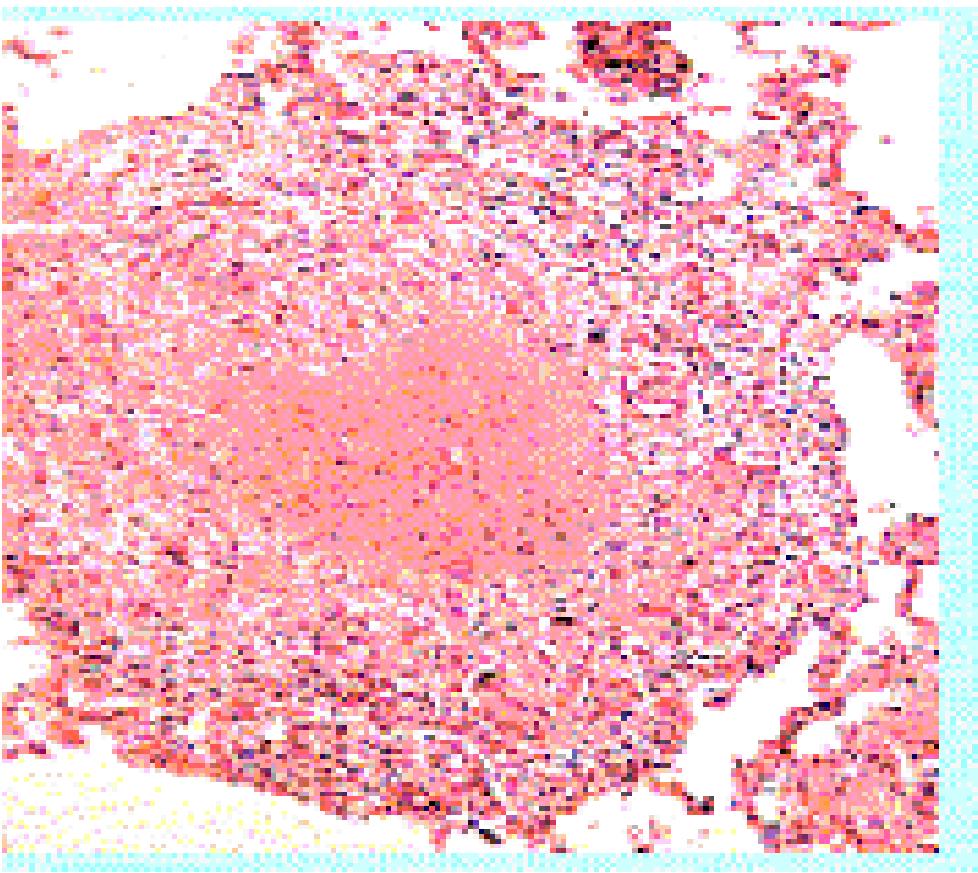
- **Наиболее ранний этап – взаимодействие нейтрофилов и МБТ (IL 8)!**
- **Затем –дendритные клетки, фагоцитоз МБТ макрофагами**

этому способствуют:

- высокая гидрофобность МБТ
- активное распознавание за счет рецепторов для микозидов  
липоарabinоманнана  
С3-фракции комплемента,  
производные которых покрывают поверхность МБТ

**Beijing** штамм МБТ более патогенен, это нашло отражение в клинических проявлениях заболевания

# Туберкулезный бугорок



- В центре- казеозный некроз, вокруг макрофаги, эпителиоидные, плазматические клетки и лимфоциты
- Среди эпителиоидных клеток располагаются гигантские клетки Пирогова-Ланханса
- В наружных слоях - полинуклеарные лейкоциты и фибробласты
- Клеточный состав гранулемы подвержен динамическим изменениям на разных этапах развития туберкулезного процесса

# Патогенез ТБ на тканевом уровне

- Слияние гранулем – специфическая грануляционная ткань

## а) центральная зона

деструктивные изменения (творожистый некроз)

- итог ряда процессов, сопровождающих персистенцию МБТ в макрофагах, которые погибают под влиянием цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеры, СД8+)

- недостаточное кровоснабжение (быстрорастающая масса клеток)

- тромбоз новых капилляров (тромбогенные факторы

**макрофаги!!! Фагоцитируют тканевой детрит 1-2 мм - полностью**

**2-8 мм - частично**

**5-20 мм - нет**

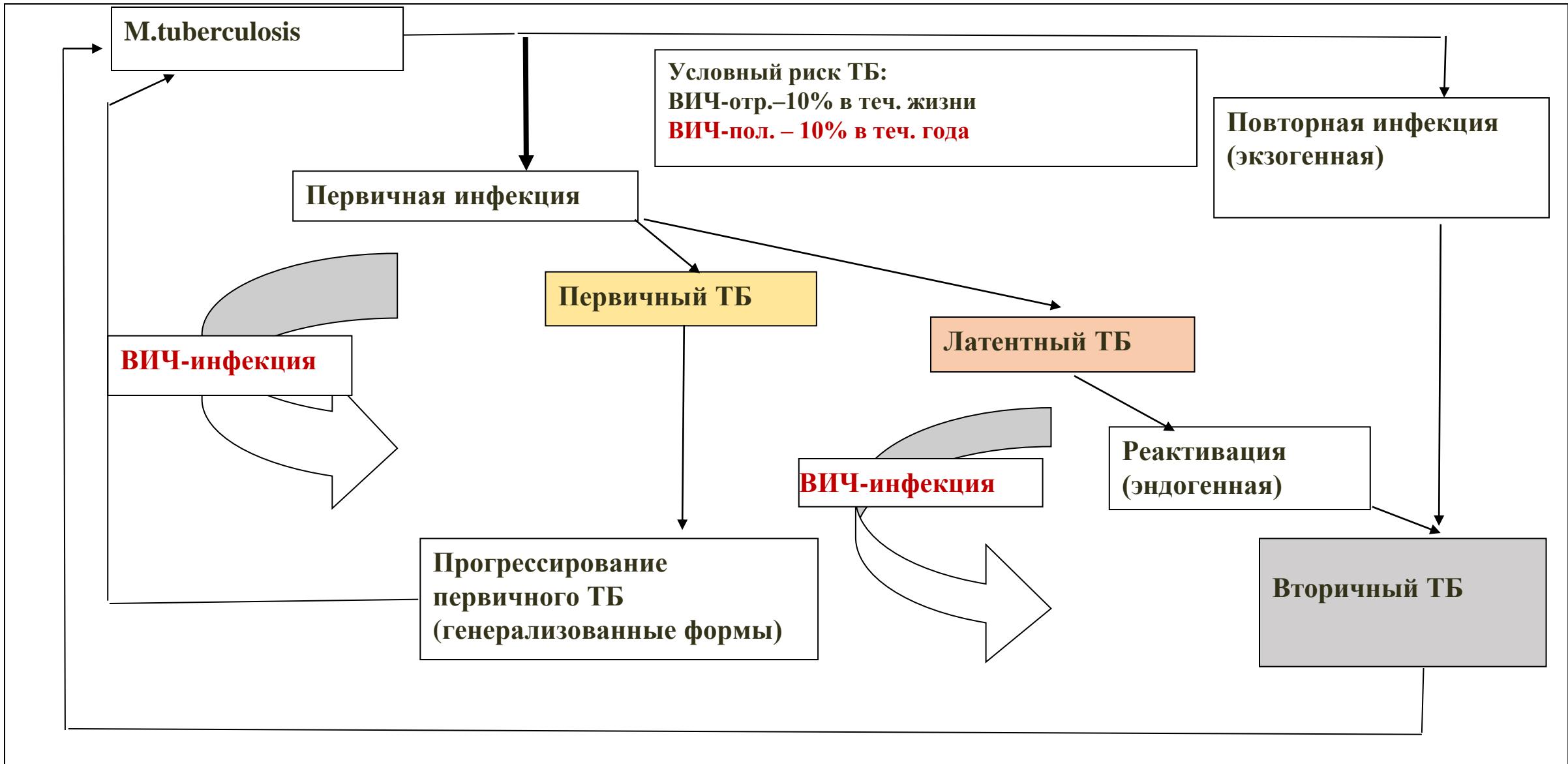
## в) периферическая зона

продуктивные изменения

# Патогенез ТБ на системном уровне

- ТБ- заболевание всего организма!
- Любой очаг специфического воспаления находится под контролем иммунной системы
- Через л/систему и систему микроциркуляции он обменивается содержащимися в нем МБТ и продуктами их взаимодействия с окружающей тканью и другими органами
- Бронхогенное распространение инфекции- подтверждает системный характер повреждения
- Внелегочные поражения так же это подтверждают

# Патогенез ТБ/ВИЧ



## ТБ/ВИЧ

- ВИЧ играет активную роль в ингибировании продукции цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 типа

Продукция цитокинов Т-хелперов 2 типа не ингибируется

**Происходит переключение иммунного ответа с Т-х 1 типа на Т-х 2 типа**

Это способствует стимуляции гуморального звена иммунитета и переключению реакций противотуберкулезной защиты с клеточной на гуморальную

Возникают условия для быстрой диссеминации МБТ

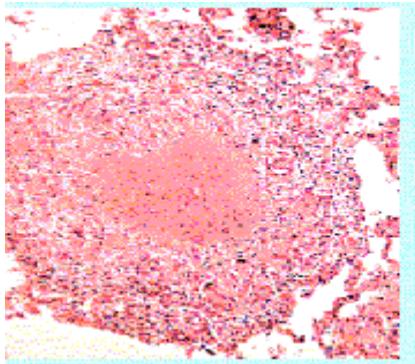
## Влияние Covid -19 на ТБ

- Covid -19 может перевести бессимптомный ТБ в активную форму (кортизоловый стресс, ГКС)
- У пациентов после Covid -19 – повышенный риск развития ТБ
- Влияние Covid -19 на эпидемиологическую ситуацию по ТБ?

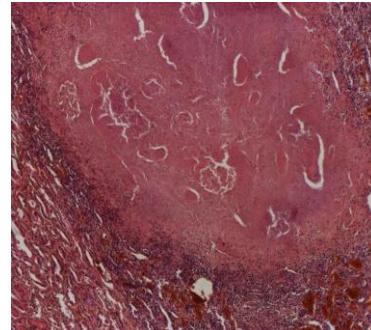
# Морфология ТБ

- Типичная картина (гранулематоз): МБТ, НТМБ, другая инфекция
- Нетипичная картина: ТБ/ВИЧ, ТБ/Covid 19, другая инфекция
- Клиническая форма?

Типичная гранулема



Нетипичная гранулема



Туберкулема



Туберкулема  
(≥ 3 месяцев после SARS-COV2)



**Цинзерлинг В.А.**

IV конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров 2015г.

«Надо уходить от термина «Специфическое воспаление  
Заменить его на: «выявлены характерные / менее  
характерные изменения»

Морфологически ДЗ ТБ может быть установлен только  
при выявлении МБТ в тканях (гистобактериоскопии),  
хотя и при ее проведении тоже возникает много  
сложностей

- Еще в **1882г.** Р. Кох писал, что для диагностики туберкулезного воспаления в тканях более достоверным является метод **бактериологический**, чем **морфологический**

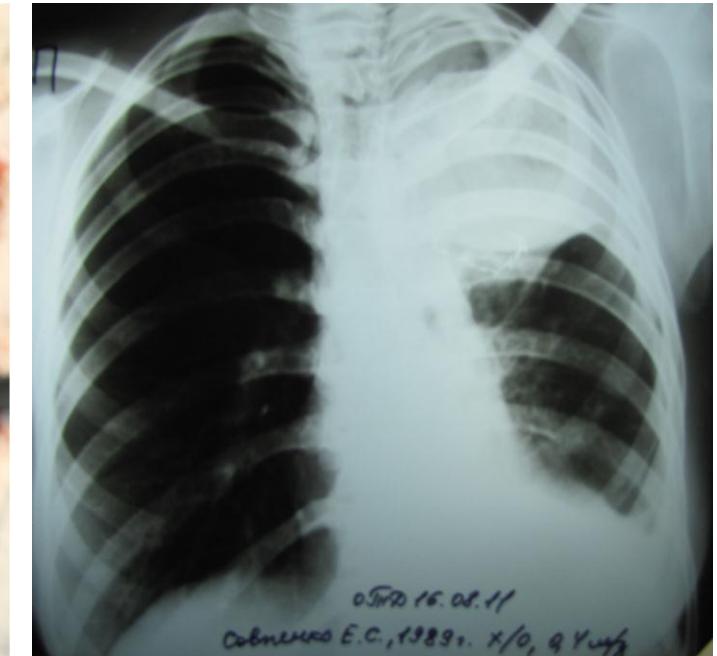
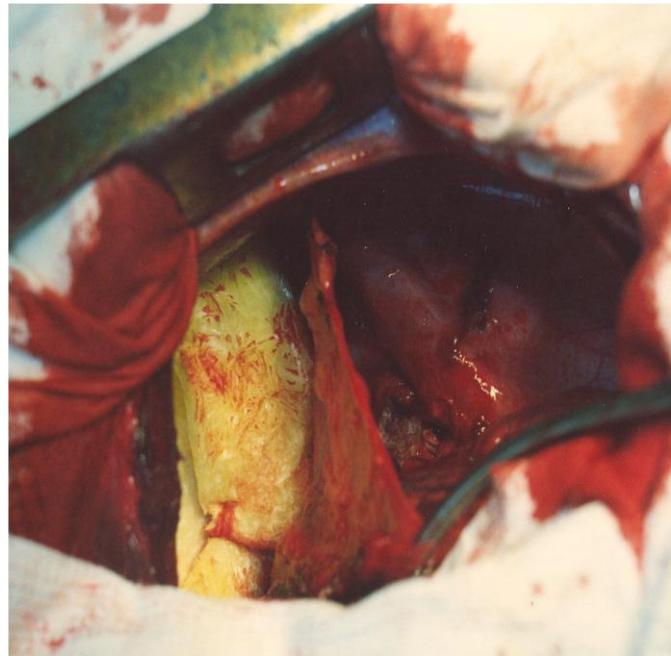
# Лечение



## ПТП

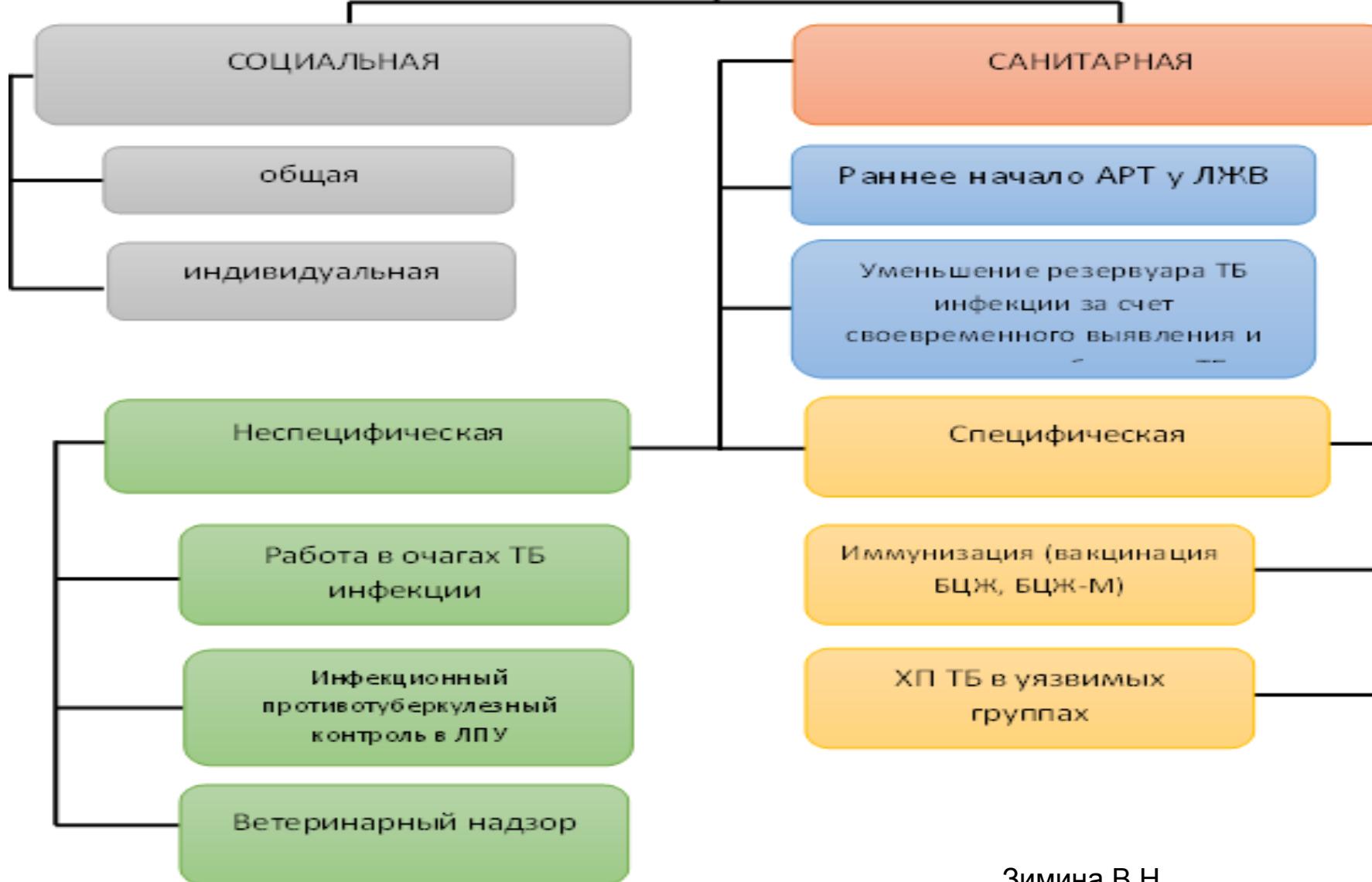
- **Лечение чувствительного ТБ**
- **Лечение МР/РРТБ**  
(режимы, схемы ПТП)
- **6-9 RZE Lfx (Mfx)**
- **273 дозы Bdq Lfx(Mfx) Lzd Cfz Cs (Dlm)\***
- **20 Bdq Lzd Cfz Cs 6-12 Dlm**  
*НПЯ, проникновение ч/з ГЭБ)*
- **Коллапсoterапия**
- **ХЛ**

# Хирургическое лечение ТБ



Роботизированные операции  
КББ

## ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА



Зимина В.Н.

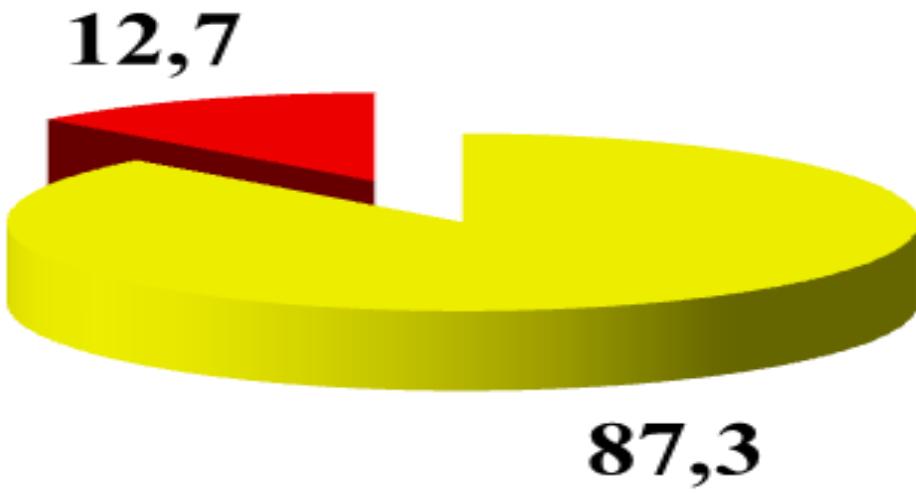


# Профилактика ТБ

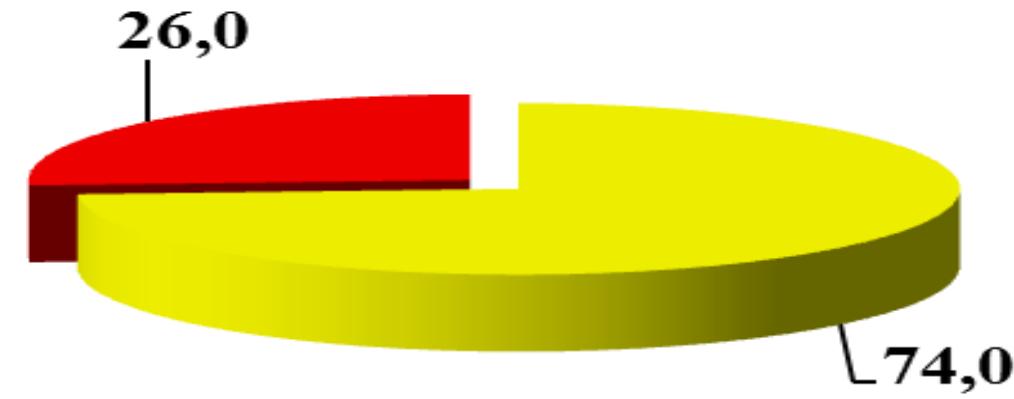
- В настоящее время вакцинация БЦЖ завоевала признание во многих странах мира
- Она является обязательной в 64 странах и рекомендована в 118
- Данная прививка проведена более чем 2 млрд. человек всех возрастов
- Исследованиями З.С. Земковой, И.Р. Дорожковой установлено, что через 2 недели после вакцинации возникает трансформация микобактерий туберкулеза в L-формы, которые способны поддерживать иммунитет в течение длительного времени
- Вакцинация БЦЖ продолжает оказывать влияние на темпы снижения заболеваемости, особенно среди детей младшего возраста и подростков, **но нужна новая вакцина**

## Структура очагов ТБ в регионе (%)

2009г.

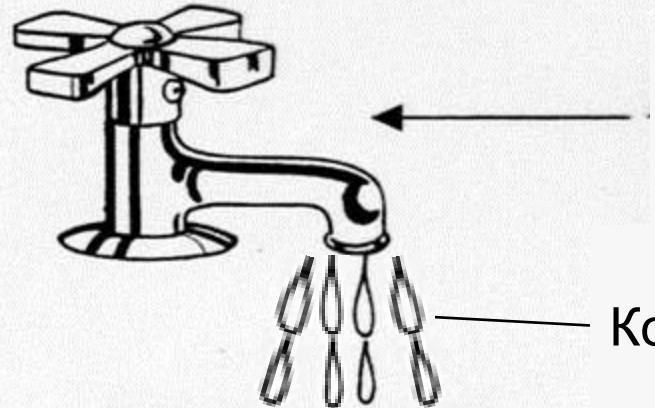


2013г.

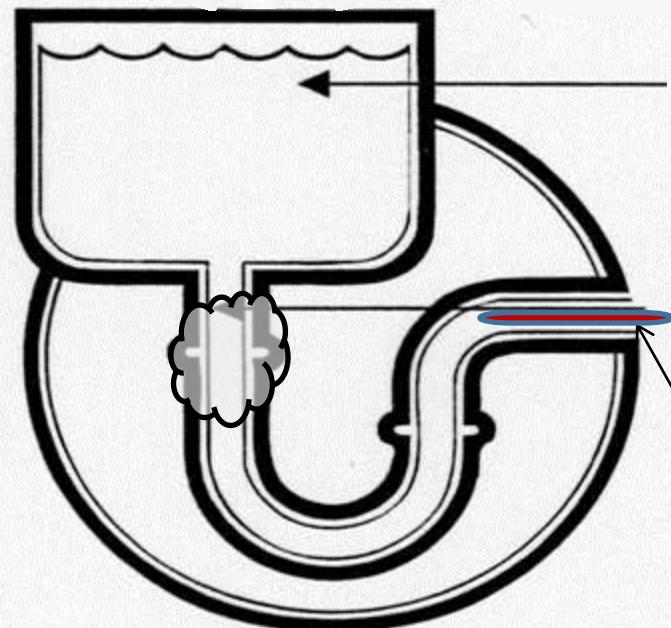


- Чувствительный ТБ
- МЛУ ТБ

# Профилактика ТБ



Профилактика



Количество в/в больных ТБ

Резервуар туб. инфекции:  
инфицированные, больные ТБ, ТБ/ВИЧ  
МР/РРТБ, МР/РРТБ/ВИЧ

Ведение случая ТБ, МР/РРТБ

Положительный результат (↓ %)



End TB 2035

## Выводы

ТБ остается крепким



A close-up photograph of a single white daisy flower with a yellow center, set against a bright blue sky filled with wispy white clouds. The flower is positioned on the left side of the frame, its stem curving upwards towards the center.

Благодарю!