



Туберкулез:

основные достижения

нерешенные вопросы

Лепшина С.М.

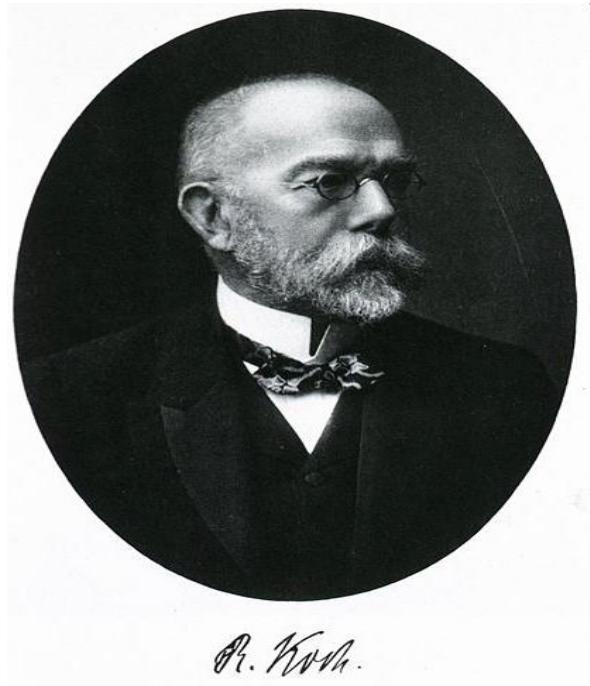
Научно-практическая конференция

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**



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

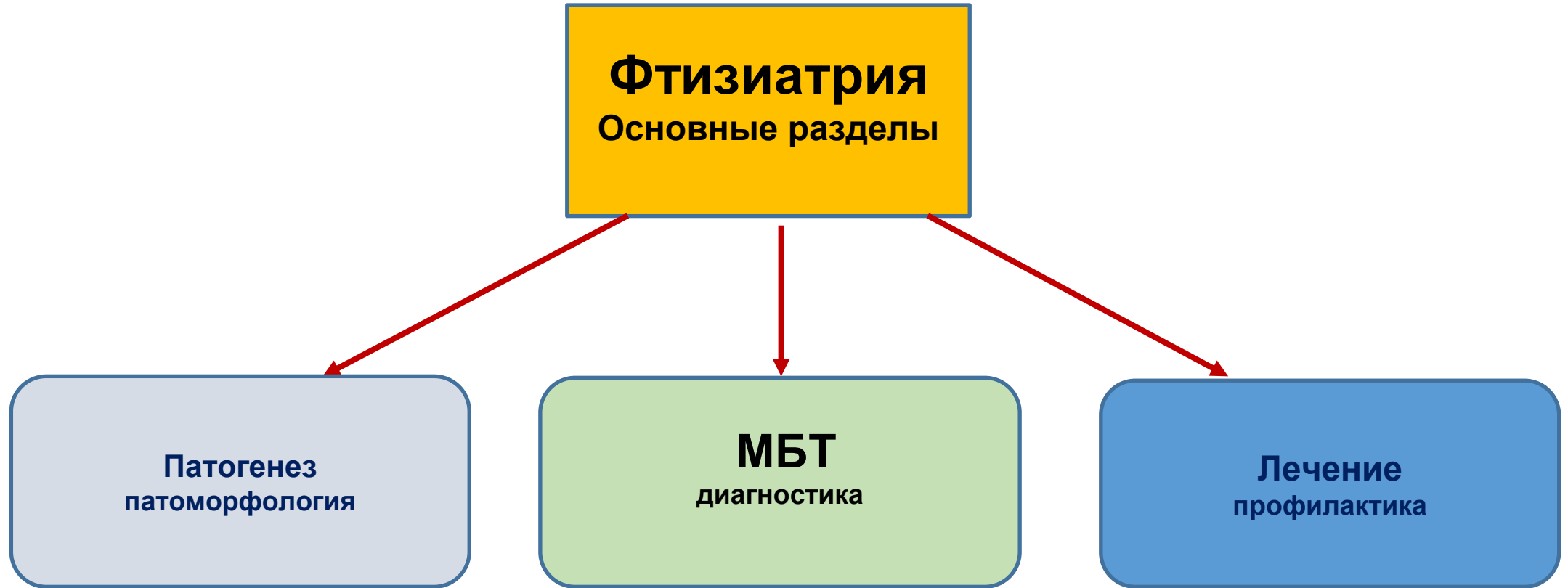
Фтизиатрия

Основные разделы

Патогенез
патоморфология

МБТ
диагностика

Лечение
профилактика



Классификация микобактерий

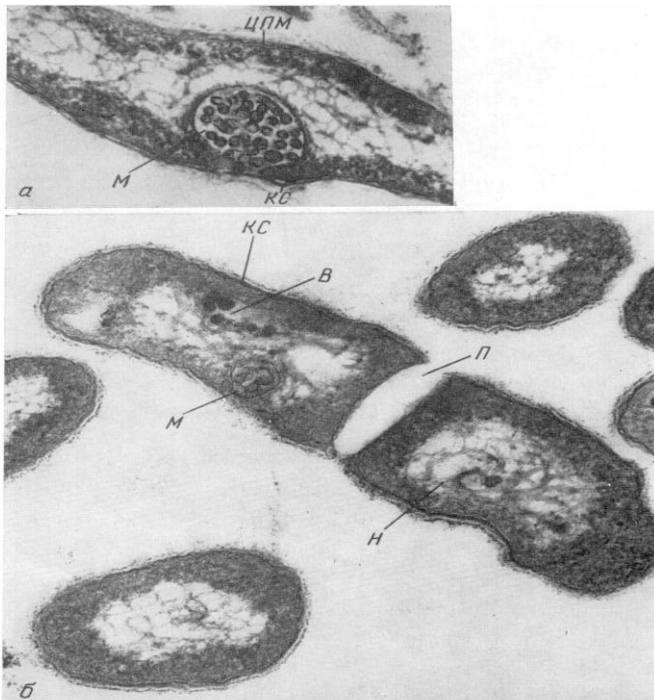
Род *Mycobacterium* (> 175 видов микобактерий)

Микобактерии:

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

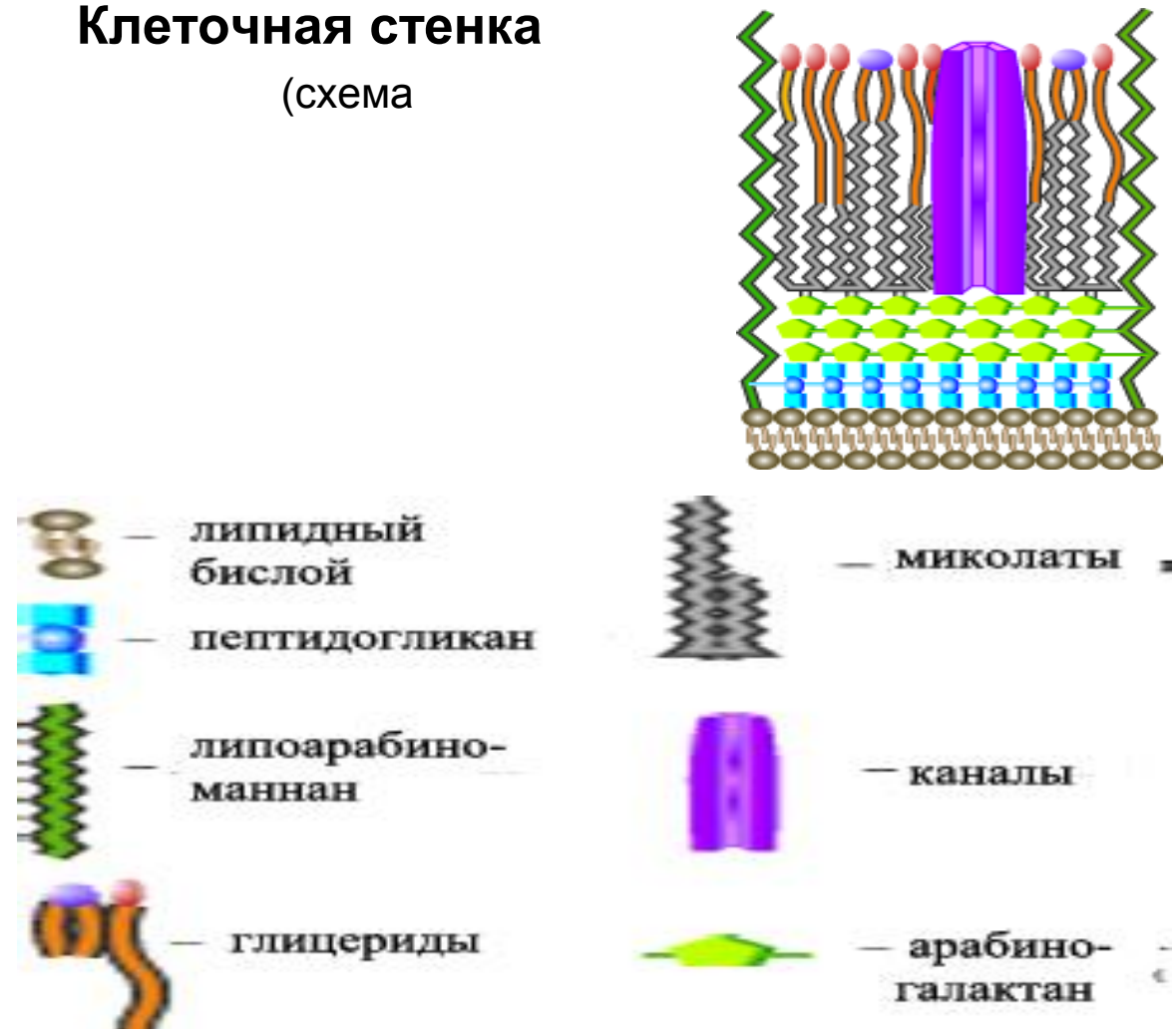
Характеристика и строение МБТ

- 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



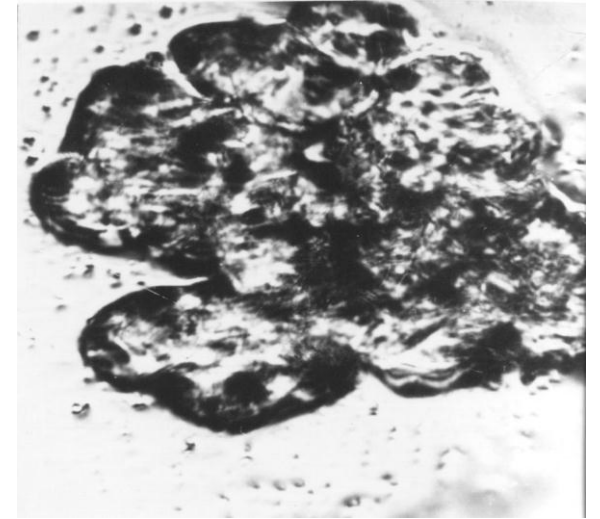
Клеточная стенка

(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**

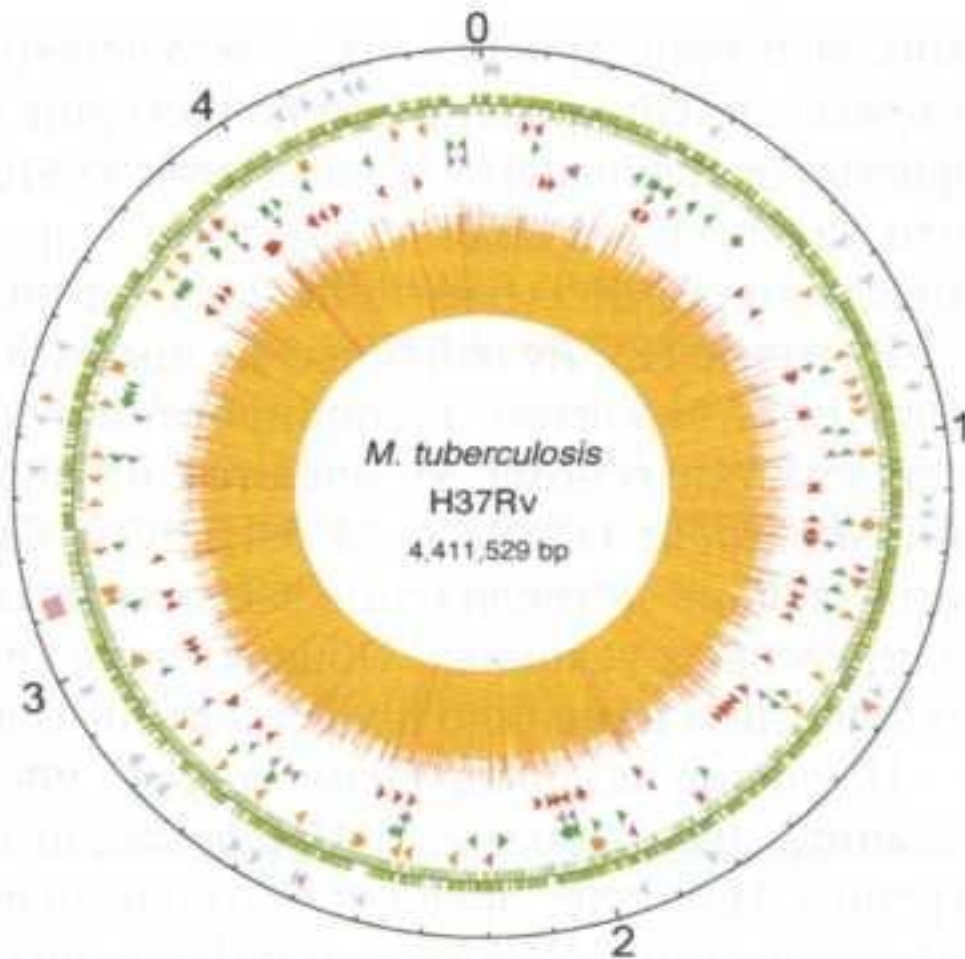


Эволюция M.tuberculosis

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	rpoB	β-субъединица РНК-полимеразы	95%
Изониазид	katG	Каталаза-пероксидаза	60%
	acrM	Ацетилированный белок-носитель	10%
	kasA	Синтетаза	5%
	inhA	Иноилредуктаза	25%
Этионамид	inhA	Иноилредуктаза	70%
Пиразинамид	pncA	Пиразинамидаза	90%
Стрептомицин	rpsL	12-субъединица рибосомальный протеин	90%
	rrs	16-субъединица (S) рРНК	10%
Канамицин	rrs	16-субъединица (S) рРНК	90%
Этамбутол	embB	Арабинозилотрансфераза	90%
Фторхинолоны	gyrA	А-субъединица ДНК-гиразы	60%
	gyrB	В-субъединица ДНК-гиразы	40%
Бедаквилин	atpE	АТР-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. Е. Mankiewicz, М. 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-фингерпринг, сполиготипирование и типирование вариабельности тандемных повторов), однако МТИ не всегда можно определить

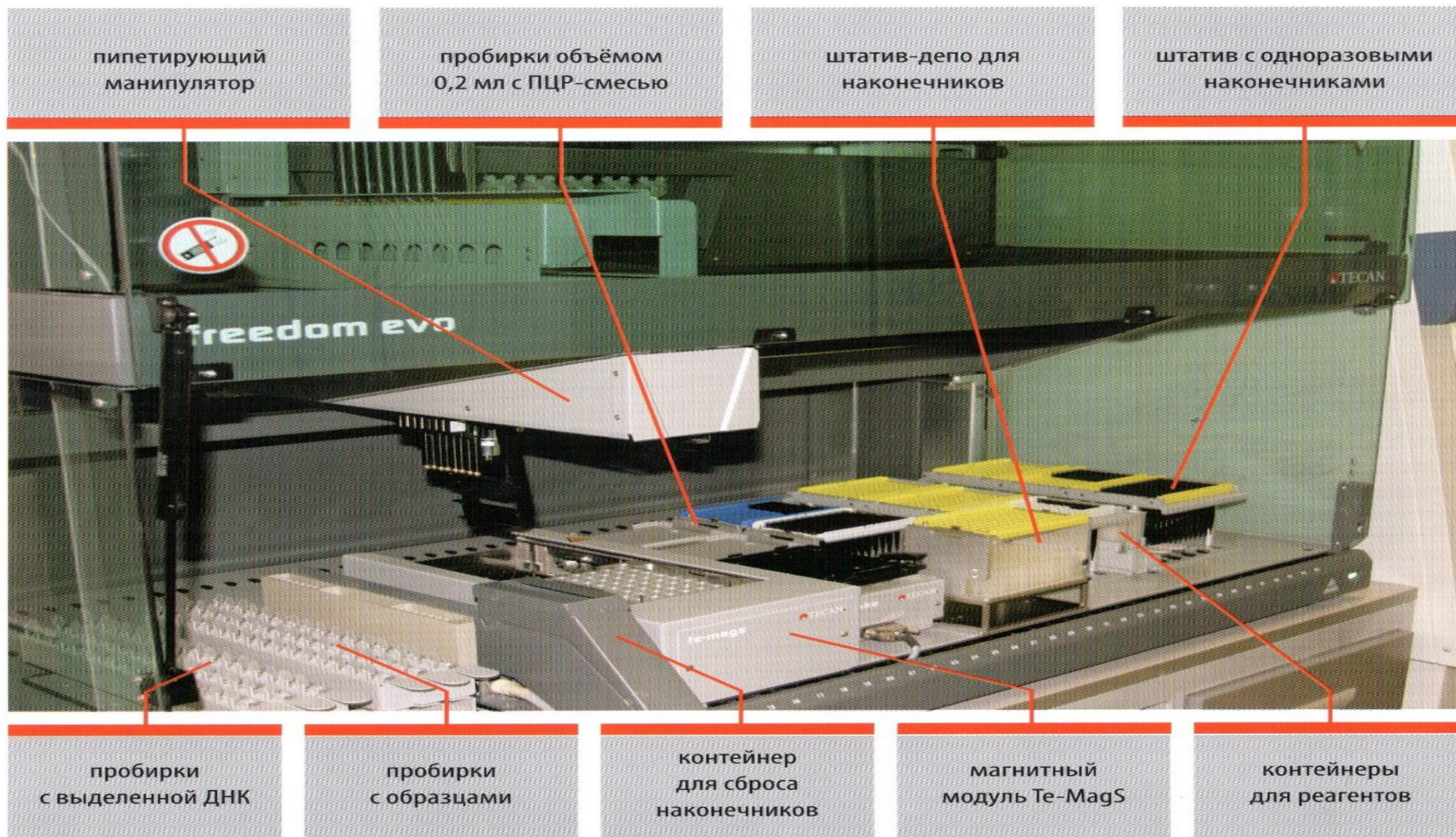
Quorum sensing (кворум, «социальное» поведение бактерий)

- 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 зависим 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:

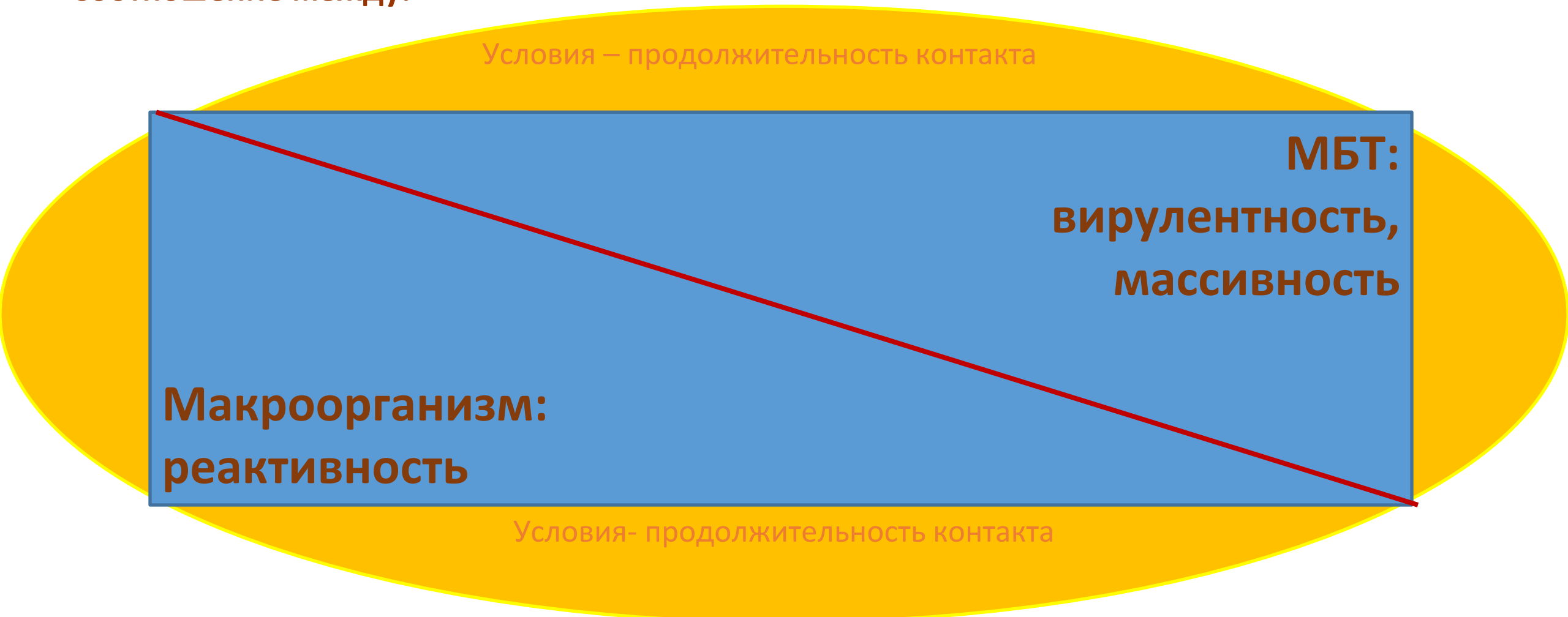
Условия – продолжительность контакта

МБТ:

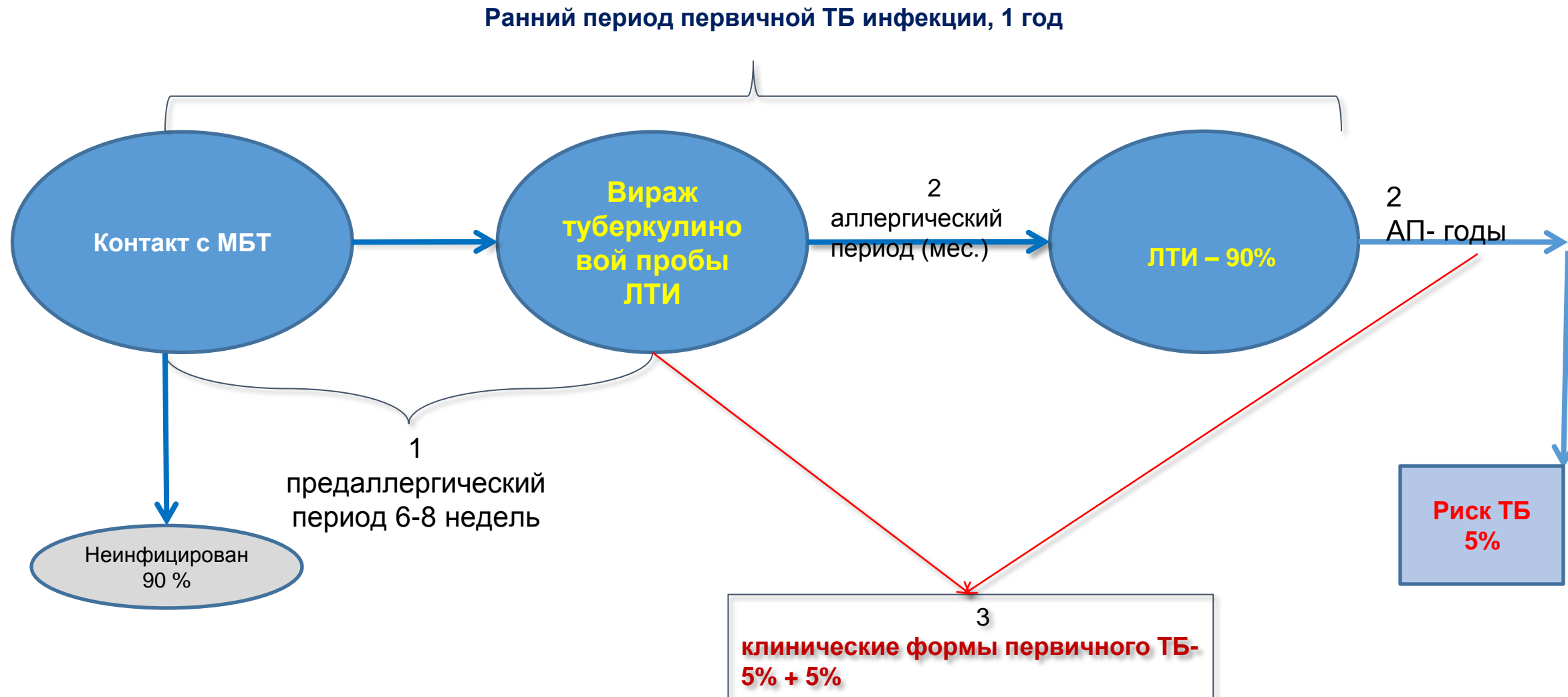
**вирулентность,
массивность**

**Макроорганизм:
реактивность**

Условия- продолжительность контакта



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 (однойцевых) близнецов

* конкордантность - наличие определенного признака у обоих близнецов

Изучается предрасположенность к туберкулезу на основе HLA * и NRAMPT **

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

*Главный комплекс гистосовместимости

**NRAMPT- 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 – дендритные клетки, фагоцитоз МБТ макрофагами**

этому способствуют:

- высокая гидрофобность МБТ

- активное распознавание за счет рецепторов для микозидов

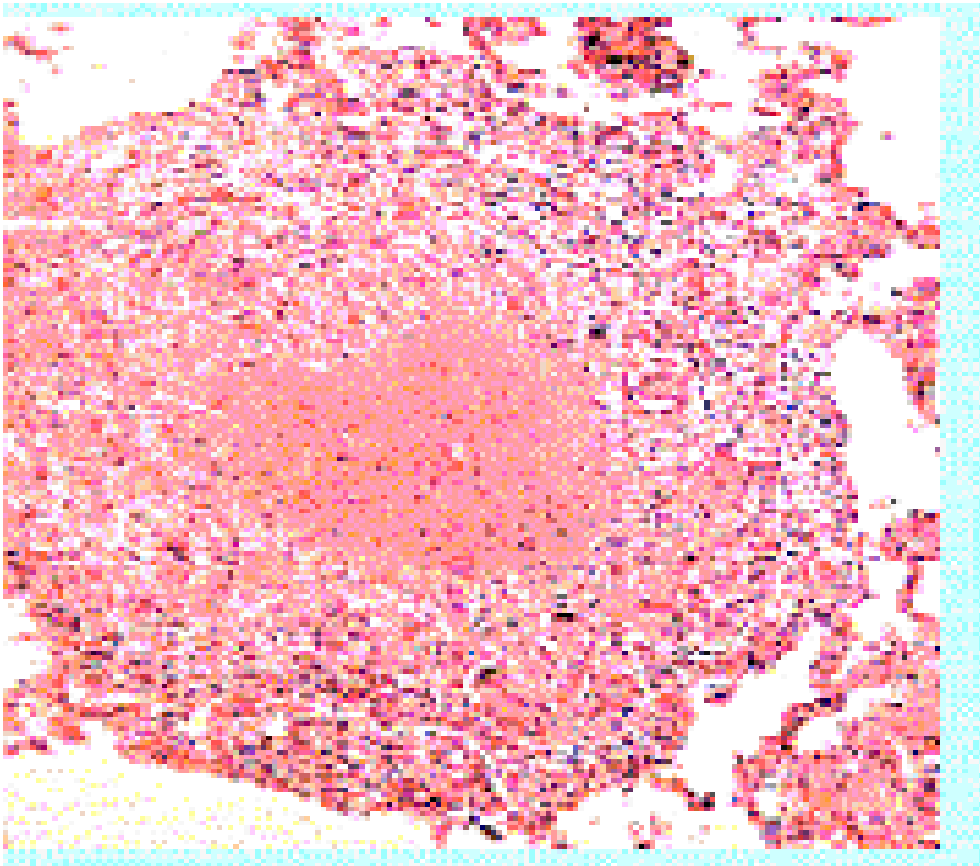
- липоарабиноманнана

- 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-Лангханса
- 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 гранул – 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, CD8+)

- недостаточное кровоснабжение (быстрорастущая масса клеток)

- тромбоз новых капилляров (тромбогенные факторы

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

- 2-8 мм - частично**

- 5-20 мм - нет**

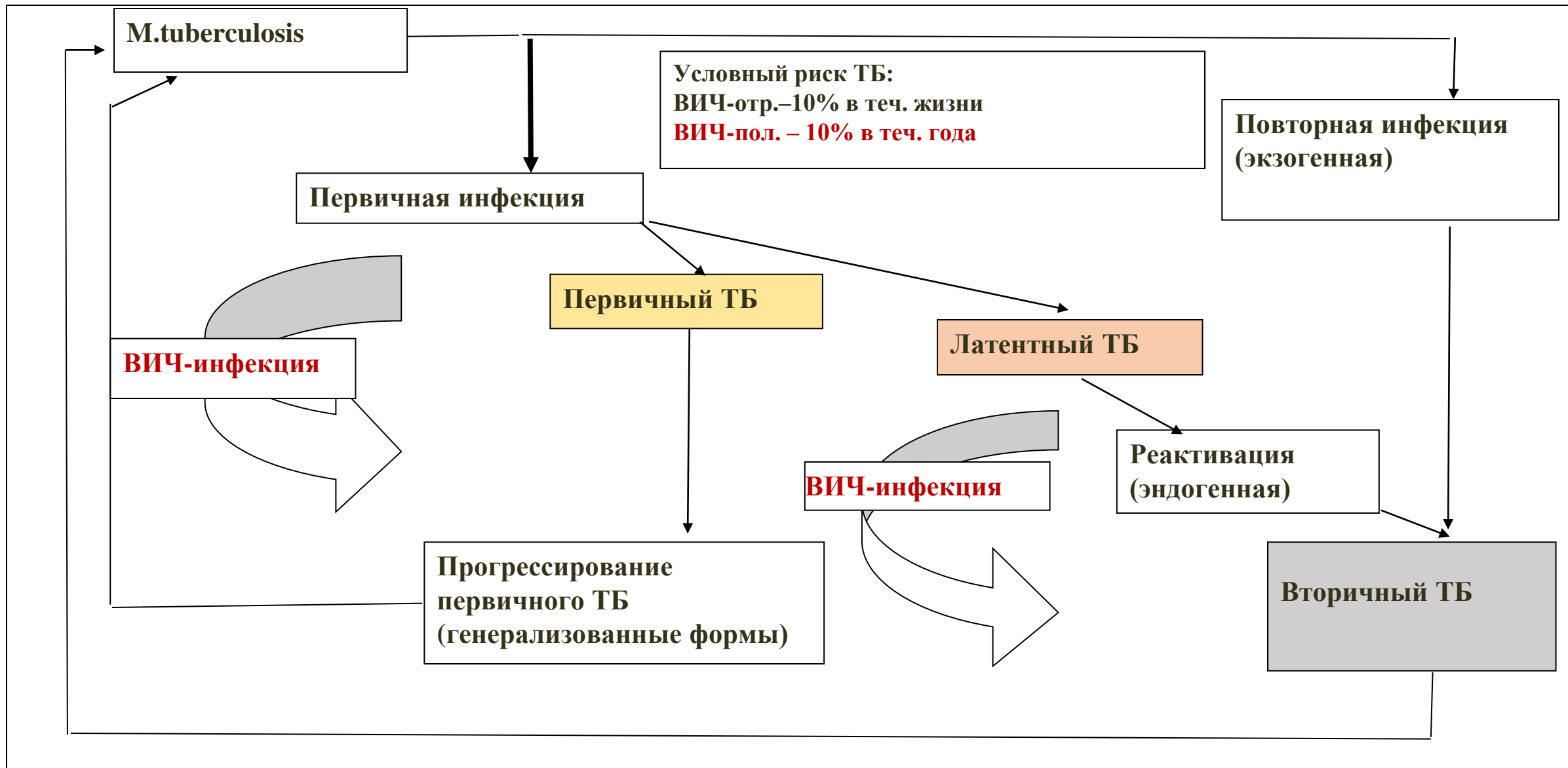
- в) периферическая зона**

- 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

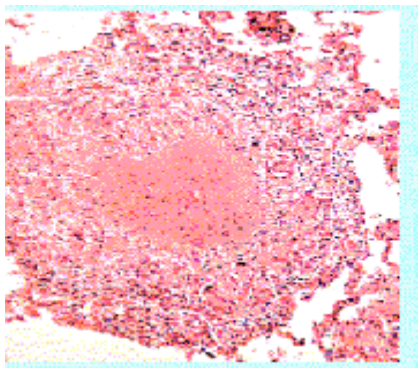
Влияние Covid -19 на ТБ

- 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?

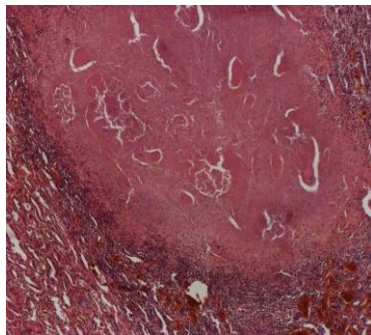
Морфология ТБ

- 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**

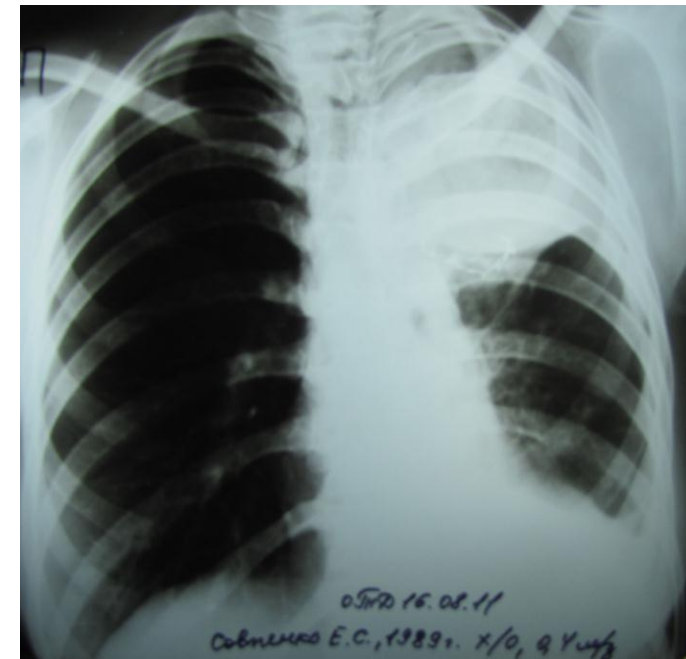
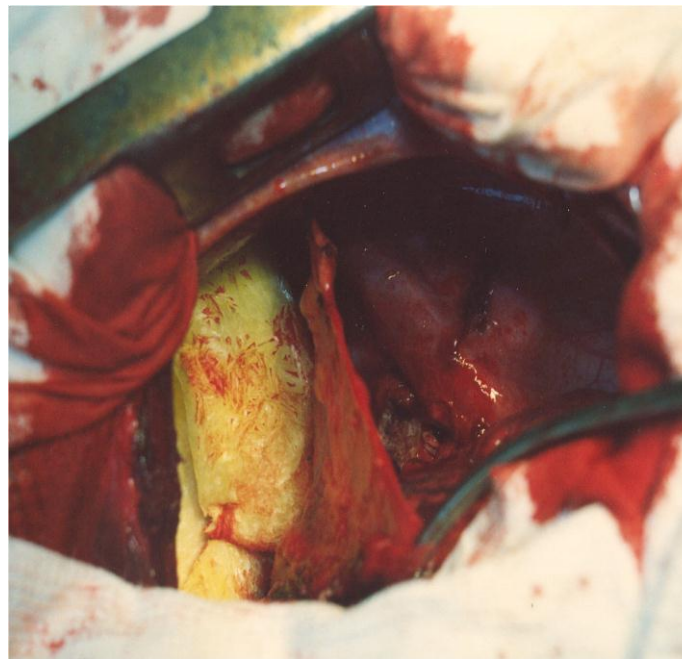
Лечение



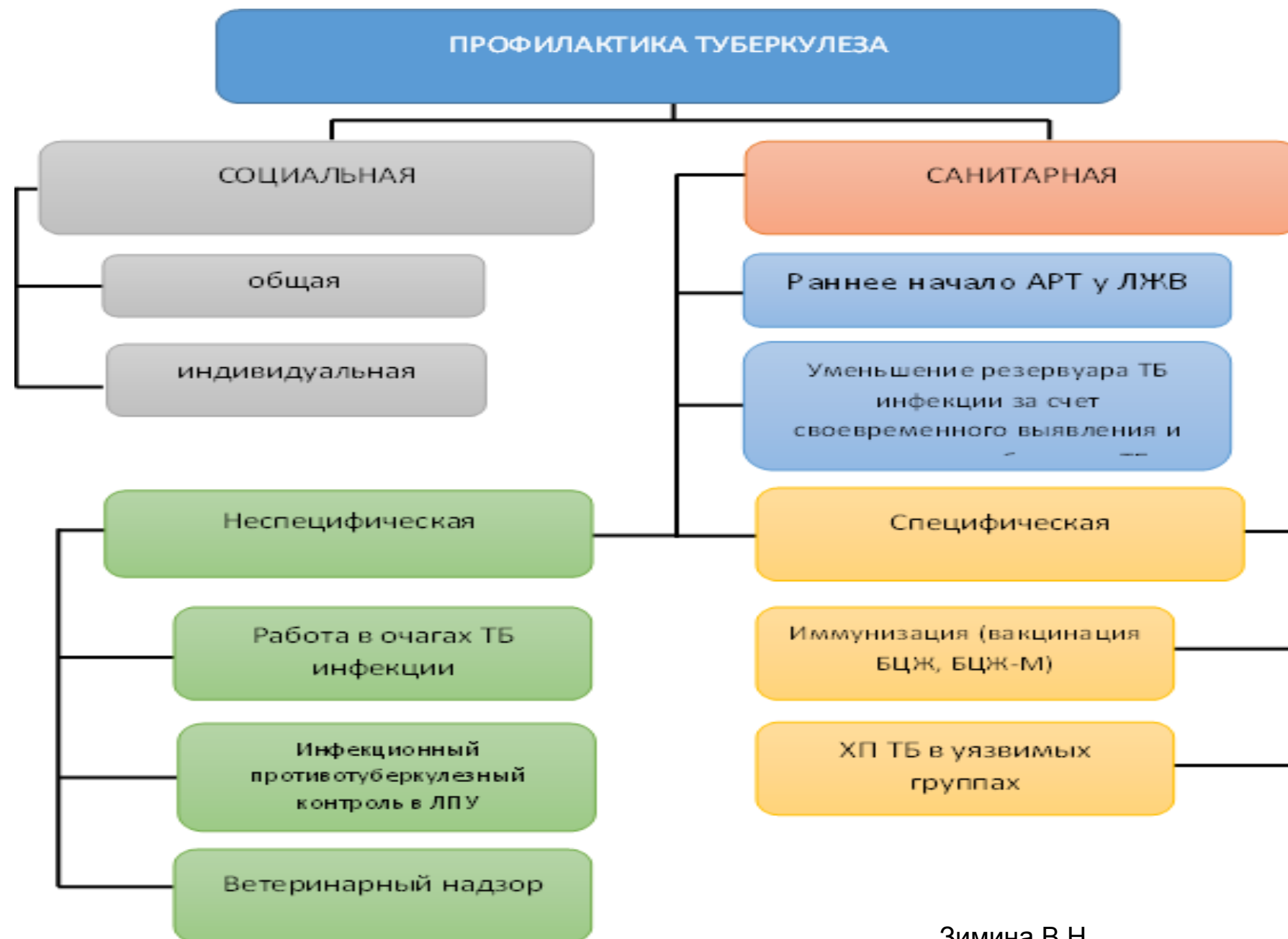
ПТП

- 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)
- Коллапсотерапия
- ХЛ

Хирургическое лечение ТБ



Роботизированные операции
КББ



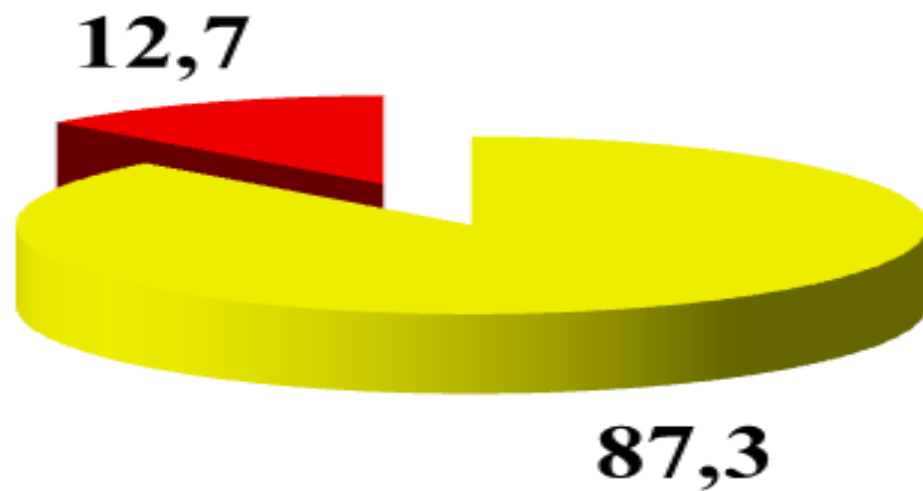


Профилактика ТБ

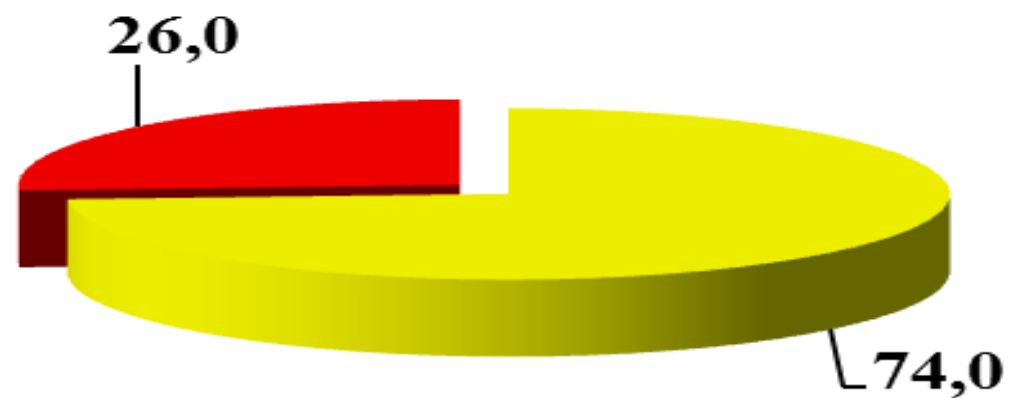
- В настоящее время вакцинация БЦЖ завоевала признание во многих странах мира
- Она является обязательной в 64 странах и рекомендована в 118
- Данная прививка проведена более чем 2 млрд. человек всех возрастов
- Исследованиями З.С. Земсковой, И.Р. Дорожковой установлено, что через 2 недели после вакцинации 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

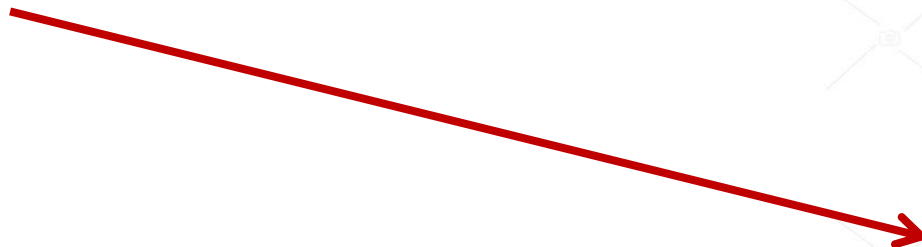


End TB 2035



Выводы

ТБ остается крепким





Благодарю!