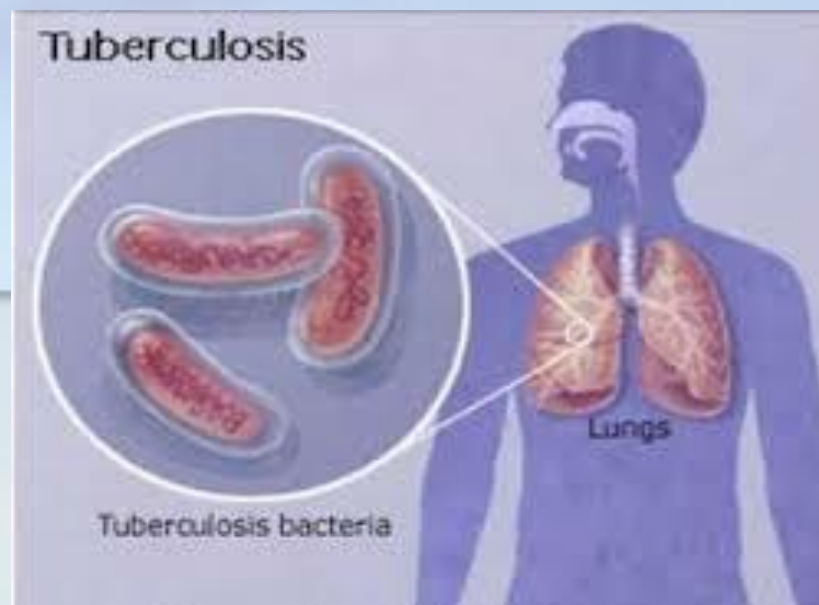


История развития фтизиатрии. Эпидемиология туберкулеза. Этиология, патогенез туберкулеза.

Профессор кафедры
фтизиопульмонологии и
торакальной хирургии
СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Марина Николаевна
Кондакова





История развития фтизиатрии

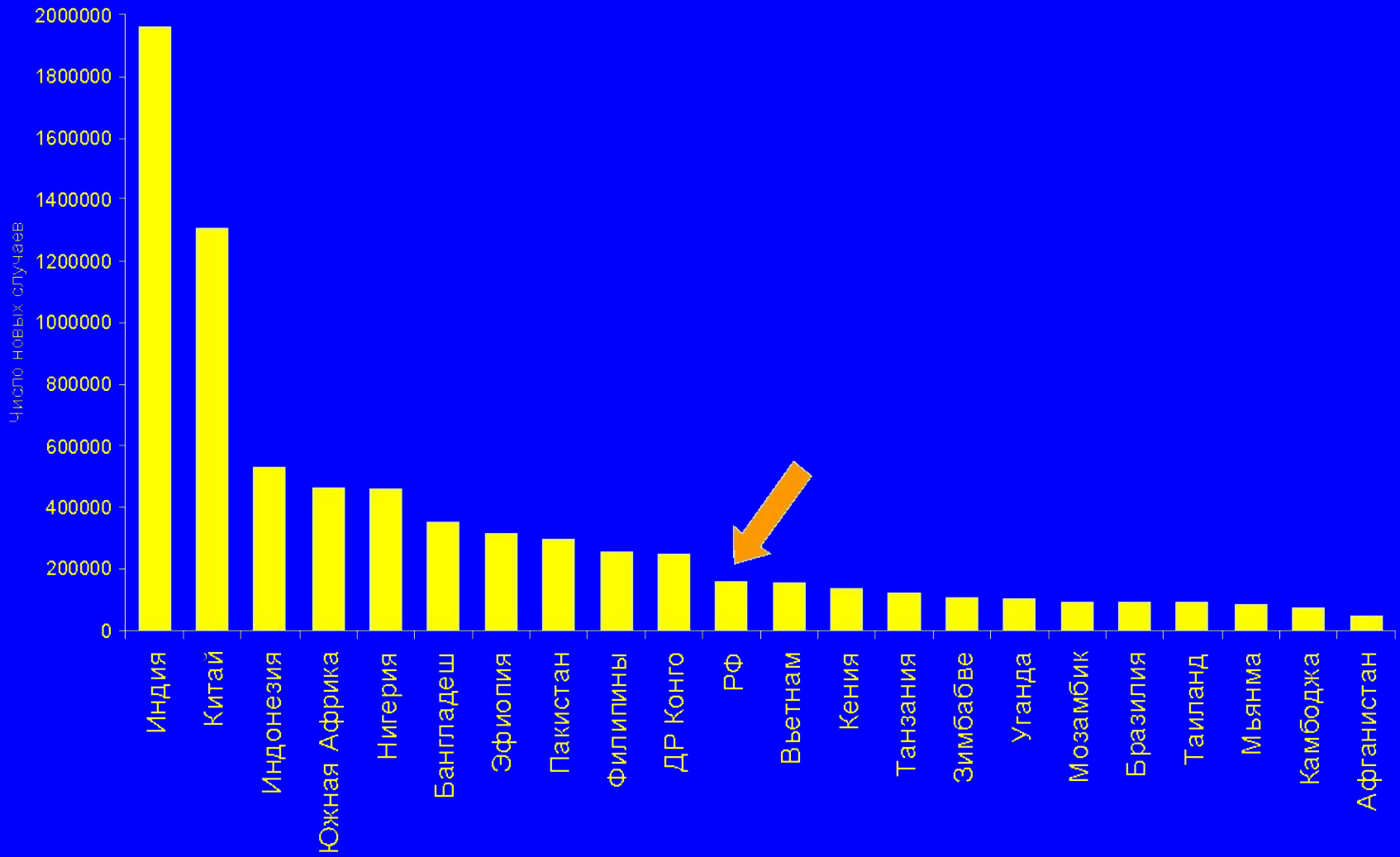
- Туберкулез - спутник человечества на протяжении всего времени его существования. Явные признаки этого заболевания сохранились на костных останках древних людей, обнаруженных в Европе. В четырех из десяти мумий Древнего Египта, датированных XVII веком до нашей эры, обнаружены следы туберкулезного поражения скелета. Их происхождение подтверждалось не только характерным внешним видом, но и выделенной из мумий ДНК, типичной для возбудителя туберкулеза.





Длительность «знакомства» организма человека и МБТ доказывает тот факт, что отношения между **МБТ** и иммунной системой **организма-хозяина** филогенетически выстраивались как **симбиоз**. Это явление английский биолог Питер Брайан, лауреат Нобелевской премии (1953) назвал **активно приобретенной толерантностью**, то есть терпимостью к антигенам. В ряде случаев, **живые МБТ** проявляют **определенную толерантность по отношению к человеку**.

22 страны с наибольшим бременем туберкулеза





Европейский регион ВОЗ

53 страны

18 стран, в которых борьба с туберкулезом относится к числу приоритетных задач

25 стран ЕС

- | | |
|----------------|-------------------|
| 1. Армения | 10. Литва |
| 2. Азербайджан | 11. Молдова |
| 3. Беларусь | 12. Румыния |
| 4. Болгария | 13. Россия |
| 5. Эстония | 14. Таджикистан |
| 6. Грузия | 15. Турция |
| 7. Казахстан | 16. Туркменистан |
| 8. Кыргызстан | 17. Украина |
| 9. Латвия | 18. Узбекистан |



Основные показатели эпидемиологии туберкулеза:

Заболеваемость — число *впервые выявленных* больных с активным туберкулезом в течение года в расчете на 100 000 населения.

Распространенность (болезненность) — число больных с активным туберкулезом, *состоящих на учете* на конец года, на 100 000 населения

Смертность — число лиц, умерших от туберкулеза в течение года, в расчете на 100 000 населения.



Территориальный показатель заболеваемости

за последние 4 года уменьшился на 19,9%
Но по сравнению с 1991 – в 2 раза более

ВЫСОКИЙ

2008-85,1

2009-82,6

2010-77,4

2011-73,0

2012-68,2

2013- 63,0 на 100 тыс. населения



Шилова М.В., 2014

Распространенность туберкулеза

2007-194,5

2011-168,0

2012-157,7 на 100 тыс.

населения - самый низкий
показатель за весь период
эпиднадзора



Смертность населения РФ от туберкулеза

интенсивно снижается последние 7 лет. Несмотря на снижение, показатель смертности в 2012 году в 1,6 раза превышает его уровень в 1989 году

1989-7,7

2007-18,4

2009-15,4

2011-14,2

2012-12,5

2013 -11,3 на 100 тыс. населения



Показатель заболеваемости детей

за последние 3 года увеличился на
12,96%

2009-14,7

2012-16,6

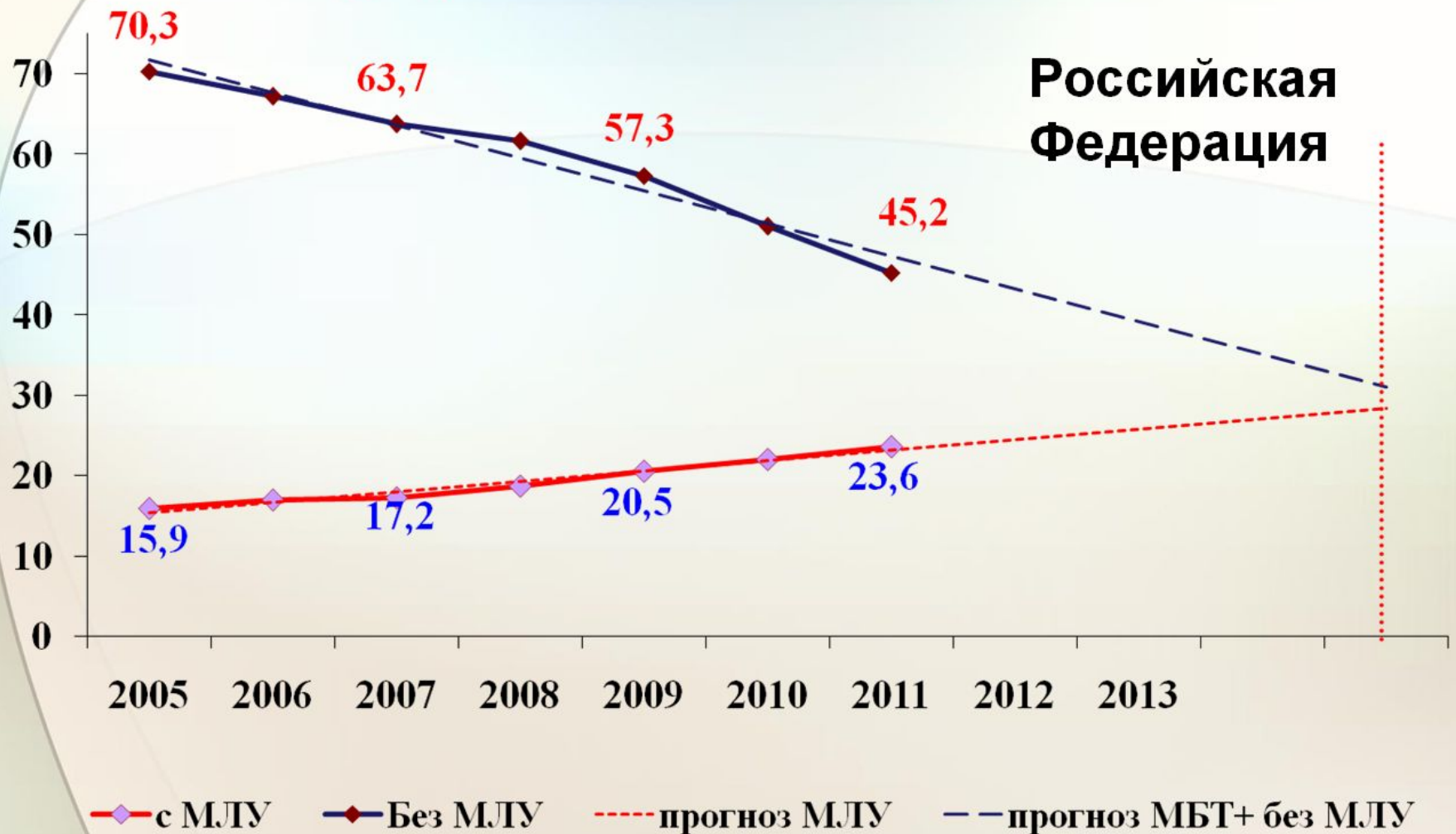
Показатель заболеваемости подростков

тоже увеличился

2011-30,9

2012-32,1

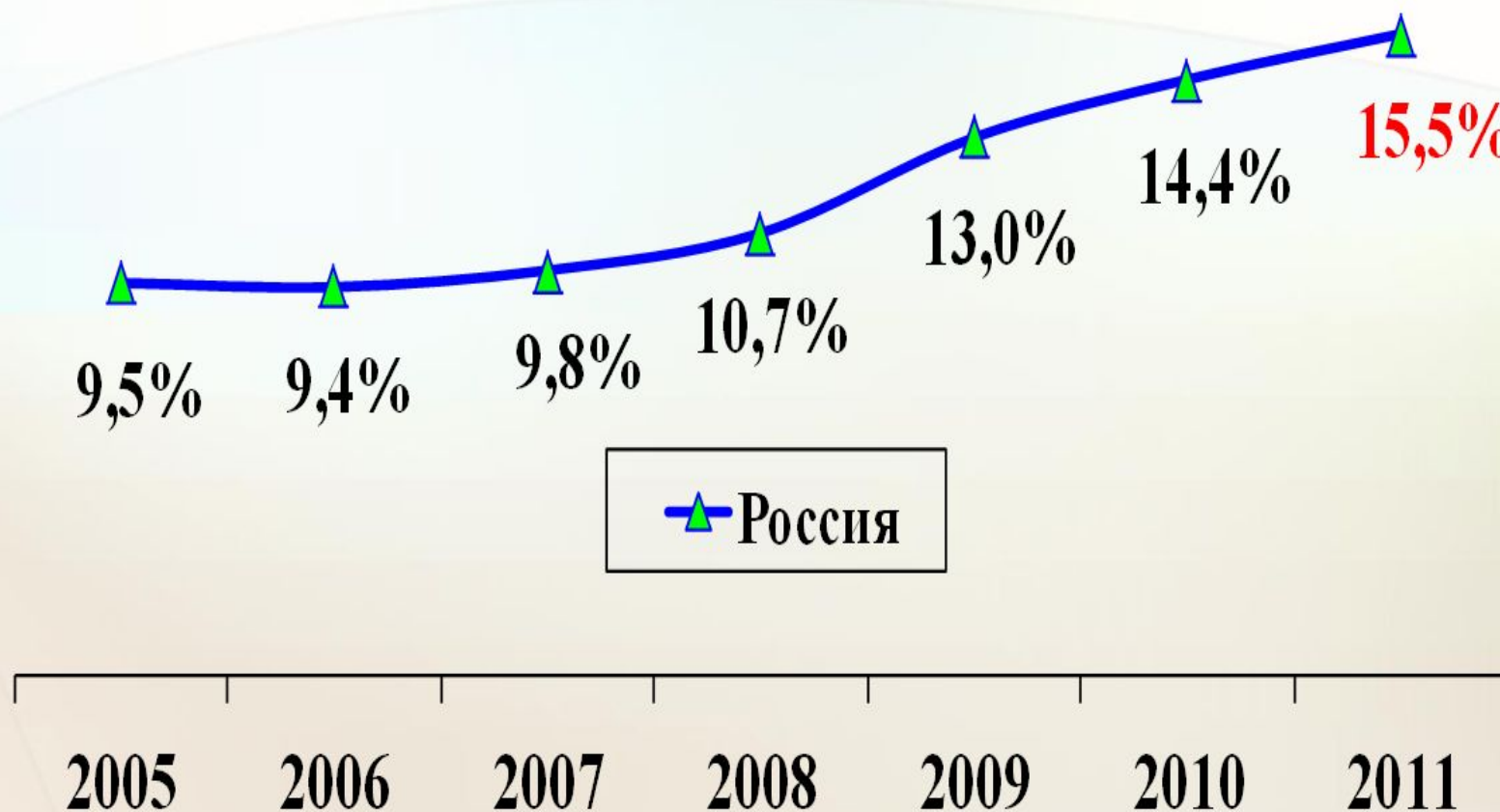
Распространенность туберкулеза с бактериовыделением (форма 33, на 100 000)



Распространенность туберкулеза ОД МБТ+ МЛУ (Россия, ф№33, на 100 000)




Удельный вес МЛУ у впервые выявленных больных ТОД МБТ+ (РФ, %)





- В среднем в течение 1,5 лет наблюдения (2011-2012) умер каждый десятый впервые выявленный больной туберкулезом органов дыхания (Шилова М.В., 2014)



*Основные показатели по
туберкулезу в Санкт-
Петербурге за 12 мес. 2014
года*

Заболеваемость – 24,2	63,0
Блезненность -72,9	
Смертность- 2,5	11,3



Туберкулез в России

Причины:

- ухудшение условий жизни;
- рост социальной напряженности в обществе;
- миграционные процессы;
- ухудшение экологической ситуации;
- уменьшение объема профилактических мероприятий

На здравоохранение и медицину падает не более **15-20%** всей массы проблем в борьбе с туберкулезом

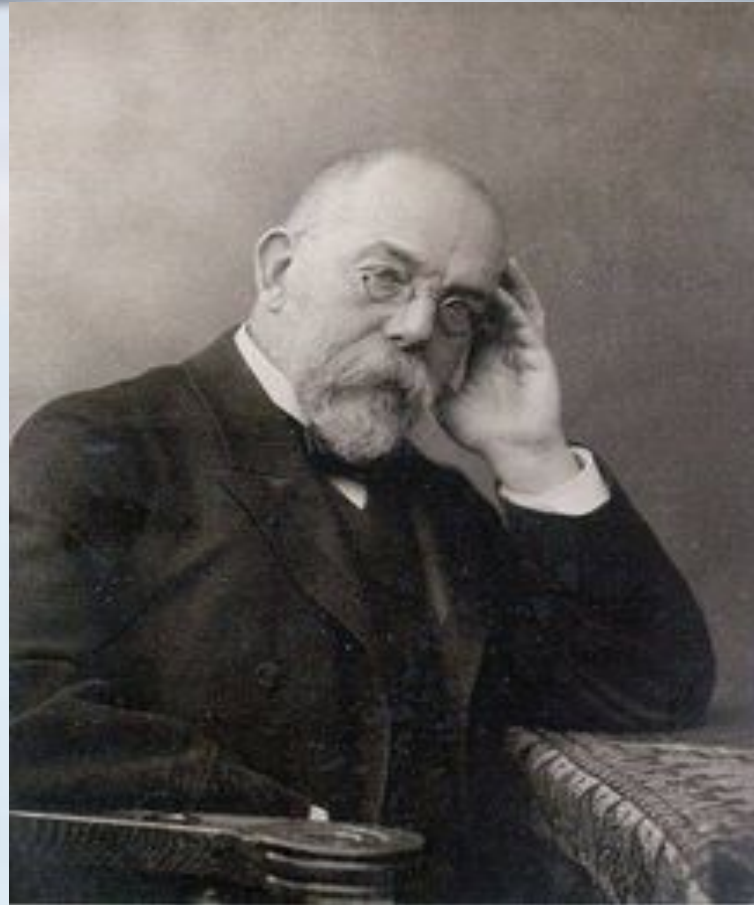




Развитию туберкулеза способствуют:

- длительные стрессовые состояния, переутомление и недоедание,
- профессиональные вредности,
- заболевания: язвенная болезнь, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, ХНЗЛ, наркомания и алкоголизм,
- психические заболевания,
- приём кортикостероидов и иммунодепрессантов,
- беременность.

Who Discovered Tuberculosis?

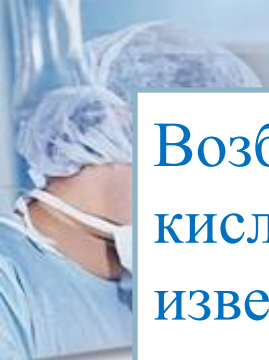




24 марта 1882 года Роберт Кох представил на заседании Берлинского физиологического общества доклад о возбудителе **туберкулеза**

В нем были сформулированы знаменитые **постулаты Коха**, на основании которых можно констатировать связь заболевания с определенным микроорганизмом

- 1) микроорганизм должен быть выявлен во всех случаях данного заболевания
- 2) микроорганизм должен быть получен в культуре в чистом виде;
- 3) при инфицировании культивированным микроорганизмом подопытного животного у последнего должно возникать соответствующее заболевание;
- 4) микроорганизм должен быть получен от больного животного.



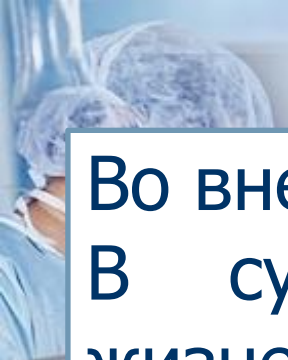
Возбудителями туберкулёза являются микобактерии — кислотоустойчивые бактерии рода *Mycobacterium*. Всего известно 74 вида микобактерий. Они широко распространены в почве, воде, среди людей и животных. Однако туберкулёз у человека вызывает условно выделенный комплекс, включающий в себя *Mycobacterium tuberculosis* (человеческий вид), *Mycobacterium bovis* (бычий вид), *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* BCG (БЦЖ-штамм бычьего вида), *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii*.

Бактерии, входящие в *МТВС*, имеют высокую степень родства (порядка 99,9 %) и идентичны по последовательностям 16S рРНК.



Микобактерии туберкулеза (МБТ) относятся к семейству бактерий *Micobacteriaceae*, порядку *Actinomycetales*, роду *Mycobacterium*

Этимологически слово «микобактерия» происходит из греческих слов *myces* - гриб и *bacterium*- палочка, прутик. Компонент названия «гриб» обусловлен тенденцией этих микроорганизмов образовывать нитчатые и ветвящиеся формы, похожие на плесень.



Во внешней среде МБТ достаточно устойчива.
В сухом состоянии МБТ сохраняет свою жизнеспособность до 3 лет.

В воде МБТ может сохраняться до 150 дней.

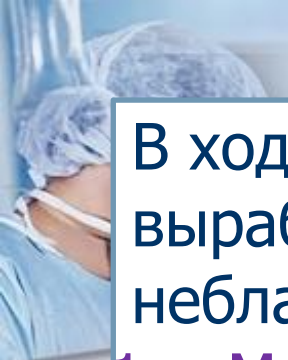
Замороженные МБТ жизнеспособны до 30 лет.

МБТ относятся к прокариотам; в их цитоплазме нет высокоорганизованных органелл. МБТ неподвижны, не образуют микроспор и капсул. Строгий аэроб. Оптимальная температура для роста-35-37°

Окрашивается методом Циля- Нильсона.

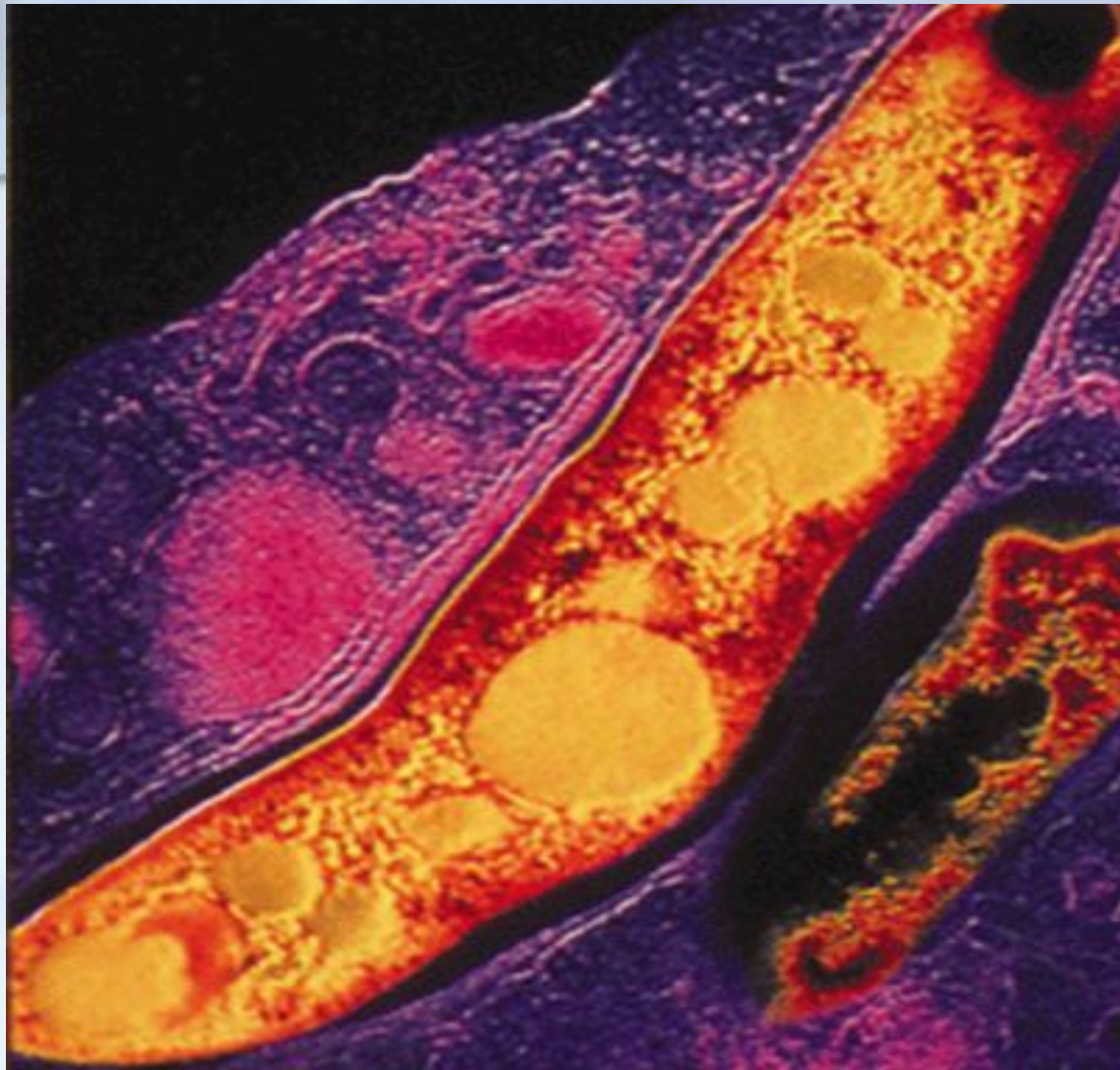


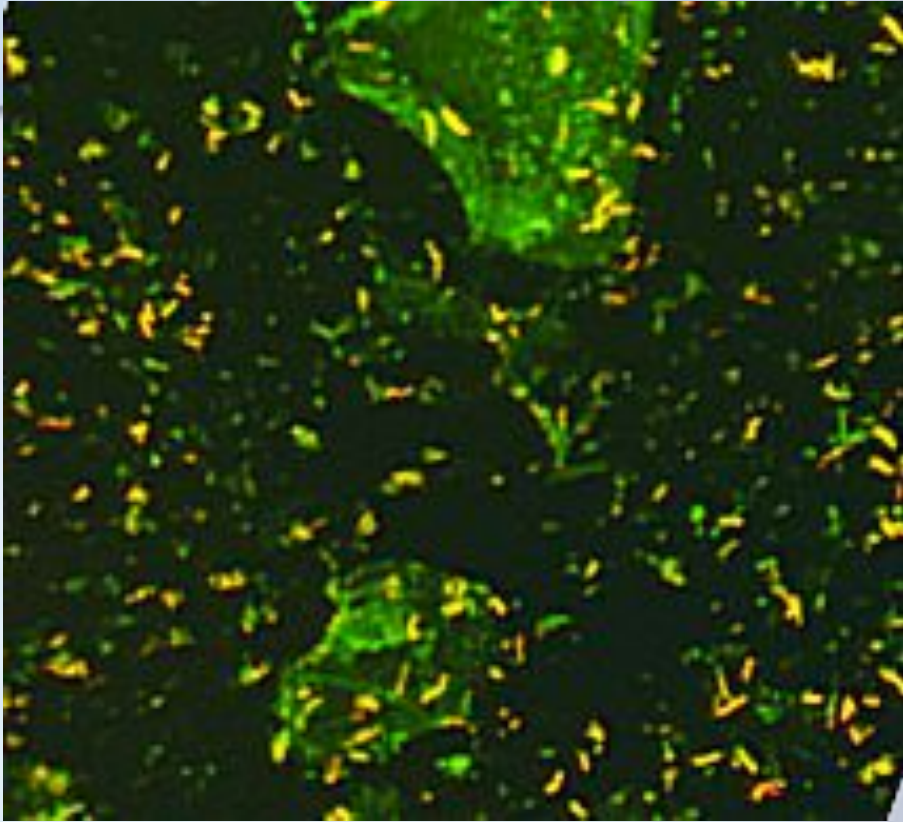
По своей устойчивости, после спорообразующих бактерий, МБТ занимают лидирующее место в царстве прокариот. При нагревании микобактерии туберкулёза могут выдерживать температуру существенно выше 800 С. На сегодняшний день считают, что микобактерии туберкулёза, находящиеся в мокроте, остаются жизнеспособными при открытом кипячении последней в пределах 5 мин.



В ходе эволюции микобактерии туберкулёза выработали различные механизмы преодоления неблагоприятных факторов внешней среды:

1. **Мощная клеточная стенка.**
2. **Метаболические возможности.** МБТ способны инактивировать многие клеточные токсины и вещества (различные перекиси, альдегиды и другие), разрушающие клеточную оболочку.
3. **Морфологическая пластичность,** заключающаяся в трансформации микобактерий (образование L-форм).







В бактериальной клетке дифференцируется:

Клеточная стенка — состоящая из 3—4 связанных слоёв толщиной до 200—250 нм, содержит **полисахариды**, защищает микобактерию от воздействия внешней среды, обладает антигенными свойствами;

Бактериальная цитоплазма. Может содержать гранулы;

Цитоплазматическая мембрана— включает липопотеины, ферменты, формирует внутрицитоплазматическую мембранную систему (мезосому) ;

Ядерная субстанция — состоит из одной кольцевой ДНК.



Патогенность МБТ (способность избегать разрушения макрофагами) обусловлена веществами, расположенными в клеточной стенке.

Факторы вирулентности МБТ

- **Корд – фактор (гликолипид).** Вирулентные штаммы МБТ обязательно содержат этот фактор на клеточной поверхности.
- **Сульфатиды (поверхностные гликолипиды, содержащие серу).** Препятствуют слиянию фагосом макрофагов с лизосомами.
- **LAM (lipoarabinoman)-** гетерополисахарид, тормозит активацию макрофагов гамма-интерфероном.
- **Белок температурного шока** (по строению похож на белки ТШ человека) вызывает развитие аутоиммунных реакций.




Основные биологические свойства МБТ

- ✓ Высокая резистентность в окружающей среде,
- ✓ Устойчивость к химическим реактивам (в т.ч. кислотоустойчивость),
- ✓ Высокая вирулентность,
- ✓ Изменчивость: L-формы, лекарственная устойчивость
- ✓ Полиморфизм



Изменчивость в виде L – форм МБТ

МБТ под влиянием различных факторов изменяют свои морфологические и биологические свойства. Вирулентность МБТ, перешедших в L – форму, резко снижается, однако в соответствующих условиях возможна реверсия в исходно-вирулентную форму. Название L – формы получили по заглавной букве Института Листера (Великобритания), где они впервые были обнаружены и описаны.



Изменчивость МБТ как способность к формированию **лекарственной устойчивости (ЛУ) в результате спонтанных и наведенных мутаций.**

ЛУ МБТ для современной практической фтизиатрии- наиболее значимая и сложная задача.

Лекарственно-устойчивый туберкулез- явление, созданное руками человека... (ВОЗ, 1999)

1943 год - З. Ваксман открыл стрептомицин

1947 год - З. Ваксман ввел термин «устойчивый туберкулез»



Причины развития лекарственной устойчивости МБТ

● *Естественные*

- Основное биологическое свойство микроба

● *Индукцированные*

- ❖ Неадекватные режимы химиотерапии (по количеству и дозам препаратов)
- ❖ Прерывистые курсы лечения
- ❖ Тест-терапия

ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ (ЛУ)

1. Первичная или «начальная ЛУ».

Устойчивость штаммов МБТ, выделенных от пациентов, не получавших ранее специфическую терапию или получавших препараты не более 1 месяца.

2. Вторичная или «приобретённая» ЛУ.

Устойчивость штаммов МБТ, выделенных у пациентов на фоне противотуберкулёзной терапии, проводимой в течение более 1 месяца

Основные пути заражения туберкулезом –

- аэрогенный,
- алиментарный,
- контактный,
- внутриутробный

Заражение человека туберкулезом происходит главным образом аэрогенным путем, т. е. вследствие попадания МБТ в организм через дыхательные пути (воздушно-капельным или воздушно-пылевым путем)

Наиболее эпидемиологически значима роль больных хроническими формами туберкулеза в распространении заболевания (бациллярное ядро).

Источниками МБТ являются:

- больные люди, выделяющие во внешнюю среду возбудителя туберкулеза (***антропонозный туберкулез***)
- животные (***зоонозный туберкулез***)

На долю антропонозного туберкулеза приходится 90-95% всех случаев заболевания. Самым опасным источником туберкулезной инфекции являются больные, у которых поражены органы дыхания и в зоне туберкулезного воспаления имеется деструкция.

Важно!! Инфицирование ещё не означает заболевание туберкулезом.



ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗА

Патогенез туберкулеза сводится к проникновению МБТ в организм и взаимодействию с его тканями и органами, с развитием характерных патологоанатомических реакций.

По типу тканевой реакции воспаление при Т. может быть альтеративным, экссудативным и пролиферативным.

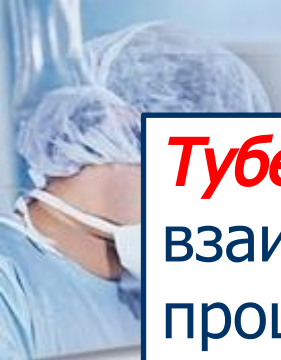
Альтеративный тип – развитие казеозного некроза, другие компоненты воспаления выражены слабо. Очень тяжелая форма, обычно заканчивается летально.

Экссудативный тип – формирование специфического экссудата, который имеет 2 особенности.

- Экссудат состоит преимущественно из лимфоцитов
- Клетки экссудата склонны к казеозному некрозу.

Чаще возникает при первичном соприкосновении с МБТ.

Пролиферативный тип - развитие гранулематозного воспаления по типу туберкулезного бугорка, начало активизации иммунных реакций организма.

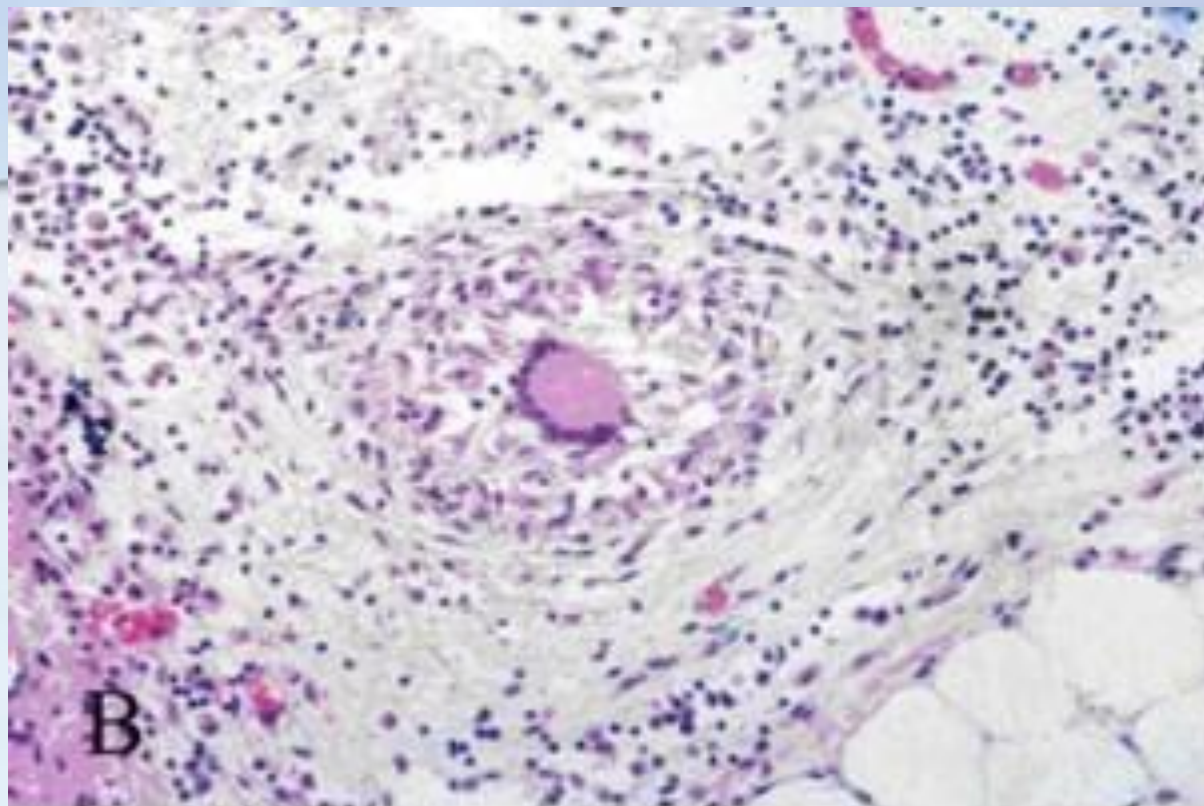


Туберкулезная гранулема - участок активного взаимодействия макрофагов, лимфоцитов и цитокинов в процессе удаления МБТ.

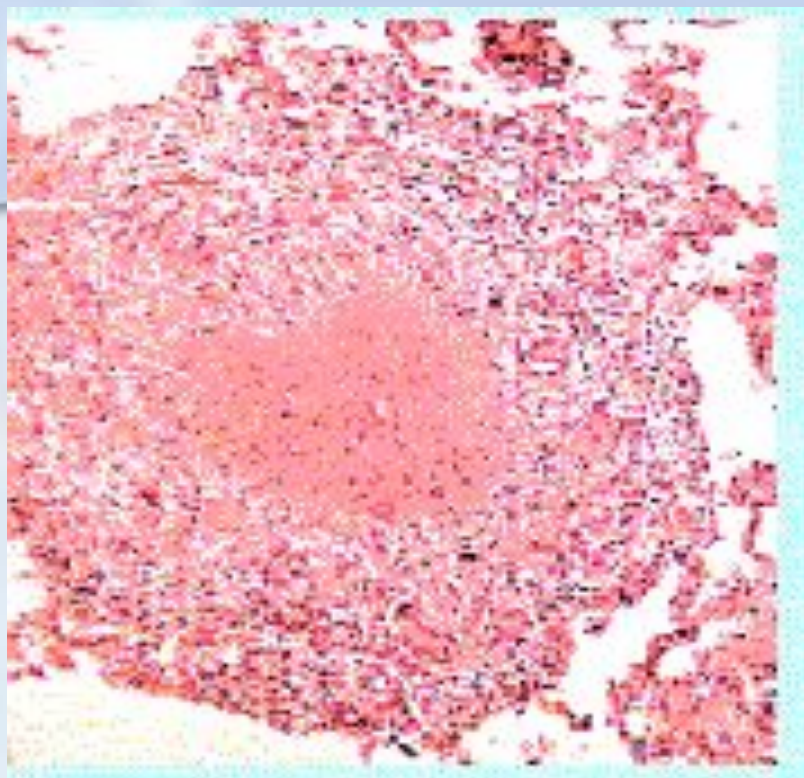
Типичный туберкулезный бугорок (*granuloma tuberculosum*; син.: бугорок туберкулезный милиарный, гранулема туберкулезная) имеет округлую форму и небольшую величину (с зерно проса- диаметр 1—2 мм) В центре бугорка формируется казеозный некроз. В некротических массах находятся МБТ. Туберкулезный бугорок состоит из макрофагов, лимфоцитов, эпителиоидных клеток и гигантских клеток Пирогова–Лангханса. При заживлении происходит фиброзирование бугорка, частичное рассасывание казеоза и трансформация клеточных элементов. На его месте остается небольшой рубчик.



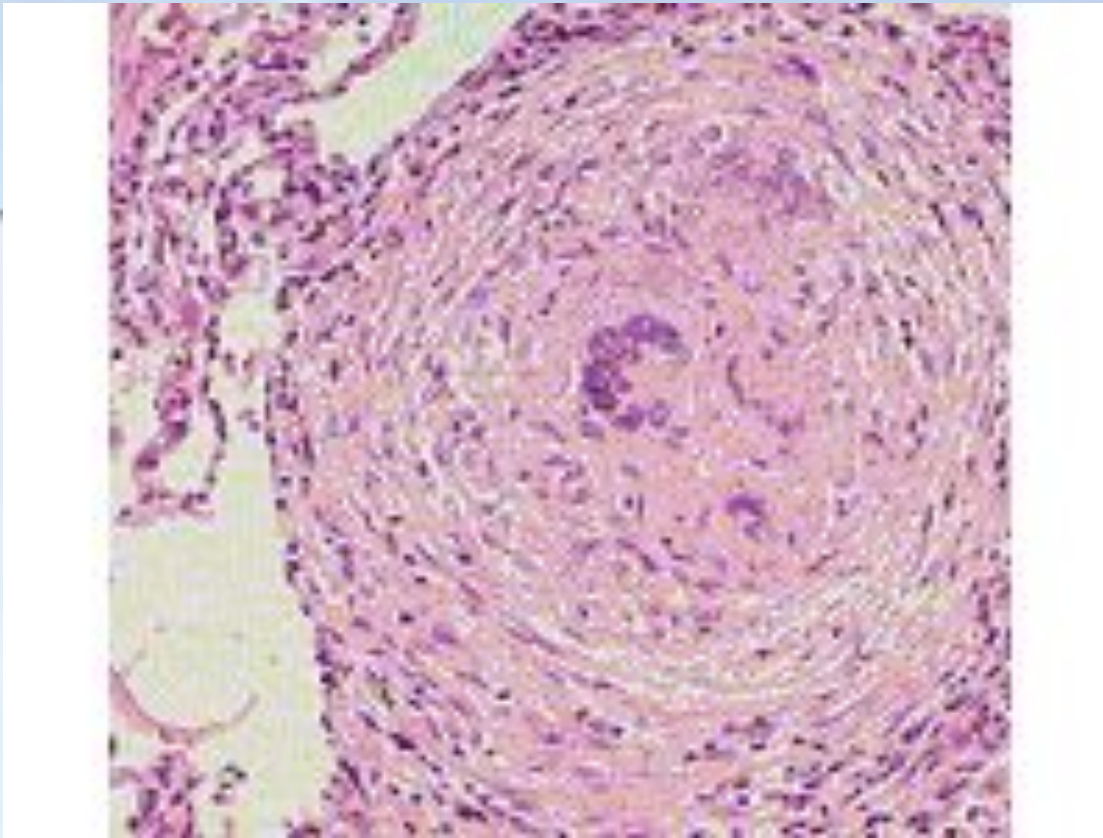
Образование гранулемы – способ элиминации веществ, которые невозможно удалить с помощью фагоцитоза или переварить с помощью макрофагов.



Морфология туберкулёзного бугорка



**Казеозный некроз в центре -
показатель остроты и активности
процесса специфического
воспаления.**



Гранулема без казеозного некроза признак хронизации специфического воспаления. Сочетание фиброза с эпителиоидными клетками, формирующие вал вокруг.



В настоящее время **туберкулезная гранулема** рассматривается как реакция **антиген-антитело** и является выражением иммуноморфологической реакции организма.

При преобладании **антигена** в бугорке развивается **некроз**, а при преобладании **антител** — **продуктивная** реакция.

В формировании туберкулезной гранулемы принимают участие 2 вида клеток:

- гематогенные лимфоциты**
- гистиогенные** (гистиоциты, **альвеолярные макрофаги**, фибробласты, ретикулярные клетки, эндотелий кровеносных сосудов, плазматические и тучные клетки).

Основные разновидности патоморфологических изменений в легких и других органах :

- ✓ ***очаги*** с преимущественно продуктивной тканевой реакцией, благоприятным течением и тенденцией к заживлению;
- ✓ ***инфильтративно-пневмонические изменения*** с преимущественно экссудативной тканевой реакцией и возможностью либо развития казеозного некроза, либо рассасывания воспалительных изменений;
- ✓ ***туберкулезная каверна*** – результат разжижения образовавшихся казеозных масс и их отторжения через дренажные бронхи с образованием полости распада.



Основные понятия патогенеза туберкулезного процесса

1. «Латентный микробизм».

МБТ не выделяют экзотоксины, поэтому присутствие в тканях небольшого количества возбудителя проявляется не сразу. Микобактерии находятся вне клеток и размножаются медленно, и ткани некоторое время сохраняют нормальную структуру. Это состояние называется «латентный микробизм»



Независимо от начальной локализации МБТ с током лимфы попадают в регионарные лимфатические узлы, после чего лимфогенно распространяются по организму — происходит **2. первичная (облигатная) бактериемия.**

Микобактерии задерживаются в органах с наиболее развитым микроциркуляторным руслом (лёгкие, лимфатические узлы, корковый слой почек, эпифизы и метафизы трубчатых костей, ампулярно-фимбриональные отделы маточных труб). Поскольку возбудитель продолжает размножаться, а иммунитет ещё не сформировался, популяция возбудителя значительно увеличивается.

В месте скопления большого числа микобактерий начинается фагоцитоз. Сначала возбудителей начинают фагоцитировать и разрушать **полинуклеарные лейкоциты**, однако безуспешно — все они гибнут, вступив в контакт с МБТ, из-за слабого бактерицидного потенциала. Затем к фагоцитозу МБТ подключаются **макрофаги**. Однако МБТ синтезируют **сульфатиды (поверхностные гликолипиды, содержащие серу)**. В результате чего нарушается функция лизосом макрофагов.



Образование фаголизосомы становится невозможным, поэтому лизосомальные ферменты макрофагов не могут воздействовать на поглощённые микобактерии. МБТ располагаются внутриклеточно, продолжают расти, размножаться и всё больше повреждают клетку-хозяина. Макрофаг постепенно погибает, а микобактерии вновь попадают в межклеточное пространство. Этот процесс называется ***3. «незавершённым фагоцитозом».***



Приобретённый клеточный иммунитет

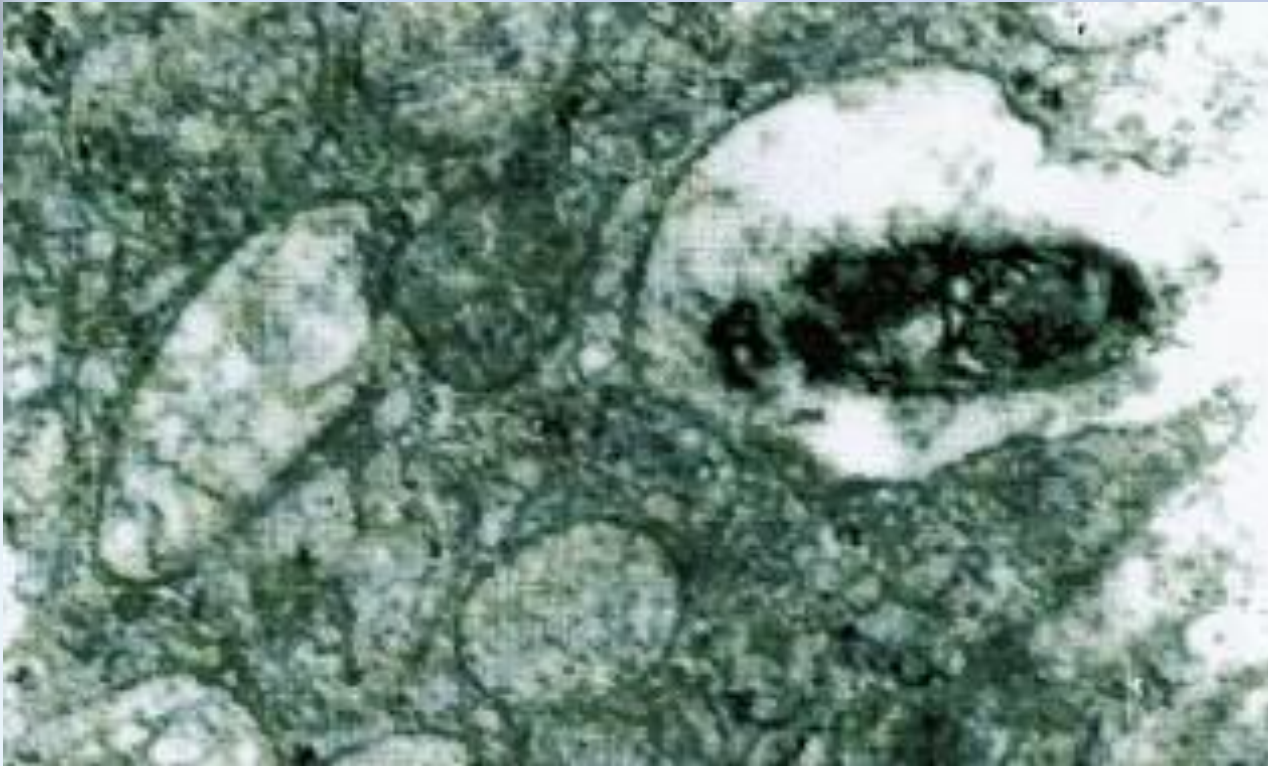
В основе **приобретённого клеточного иммунитета** лежит эффективное взаимодействие макрофагов и лимфоцитов. Особое значение имеет контакт макрофагов с **T-хелперами (CD4+)**.

Макрофаги, поглотившие МБТ, выделяют в межклеточное пространство **интерлейкин-1** (ИЛ-1), который активирует CD4+.

И тем самым T-хелперы (CD4+) воспринимают информацию о генетической структуре возбудителя.



Сенсибилизированные Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+) выделяют гамма-интерферон и интерлейкин-2 (ИЛ-2), которые активируют миграцию макрофагов в сторону расположения МБТ, повышают бактерицидную активность макрофагов. Цитокины переключают макрофаги на кислород-зависимый механизм киллинга. Активированные макрофаги интенсивно вырабатывают активные формы кислорода и перекись водорода на мембранах митохондрий, реализуя так называемый **кислородный взрыв**



- Рис. Различное состояние МБТ, находящихся в макрофагах:
- А – разрушающаяся (г 45 000)



- Б – активная, ультраструктура сохранена (г 48 000)



- В – изменённая форма МБТ, клеточная стенка утолщена (г 48 000)



Первичные и вторичные формы туберкулеза

Первичный туберкулез - клинико-морфологические проявления в результате первичного заражения микобактериями туберкулеза. Характерным признаком первичного туберкулеза является поражение лимфатических узлов (чаще внутригрудных).



Вторичный туберкулез - клинико-морфологические проявления, развивающиеся в отдаленном периоде после излечения первичного туберкулеза

Развитие вторичных форм туберкулеза происходит в иных иммунобиологических условиях — при наличии специфического противотуберкулезного иммунитета и вследствие этого при вторичном туберкулезе процесс локализуется чаще в пределах одного органа или одной системы.



Механизмы развития первичного и вторичного туберкулеза

Для первичного туберкулеза-

Экзогенная инфекция

Для вторичного туберкулеза

Развитию вторичных форм туберкулеза способствует дополнительное инфицирование (**экзогенная суперинфекция**) . При этом вновь попавшие в организм МБТ могут явиться источником дополнительной сенсibilизации, под влиянием которой активизируются микобактерий туберкулеза в зоне старых, казалось бы, излеченных очагов (**эндогенная реактивация**)



Всемирная организация
здравоохранения

Доклад о глобальной борьбе с
туберкулезом, 2014 г.



Для борьбы с эпидемией МЛУ-ТБ необходимы действия в пяти приоритетных областях:

1. высококачественное лечение лекарственно-чувствительного ТБ для предупреждения МЛУ-ТБ;
2. расширение использования методов экспресс-тестирования и выявления случаев МЛУ-ТБ;
3. обеспечение непосредственного доступа к качественной помощи;
4. инфекционный контроль;
5. усиление политической поддержки, включая адекватное финансирование текущих мер, а также проведение научных исследований для разработки новых средств диагностики, лекарственных препаратов и схем лечения.



Профессор Ф.Чистович, 1936 год

Учение о Т. прошло большой путь, собрано много фактов, благодаря которым обрисовалась стройная картина болезни как в смысле этиологии и патогенеза, так и со стороны клиники Т.

И все же мы знаем о нем очень мало. На каждом шагу возникают новые загадки, на которые еще нет ответа.

Дорог каждый новый факт, который приближает нас к правильному пониманию этой патологии

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

