

Вся правда о

Туберкулёзе

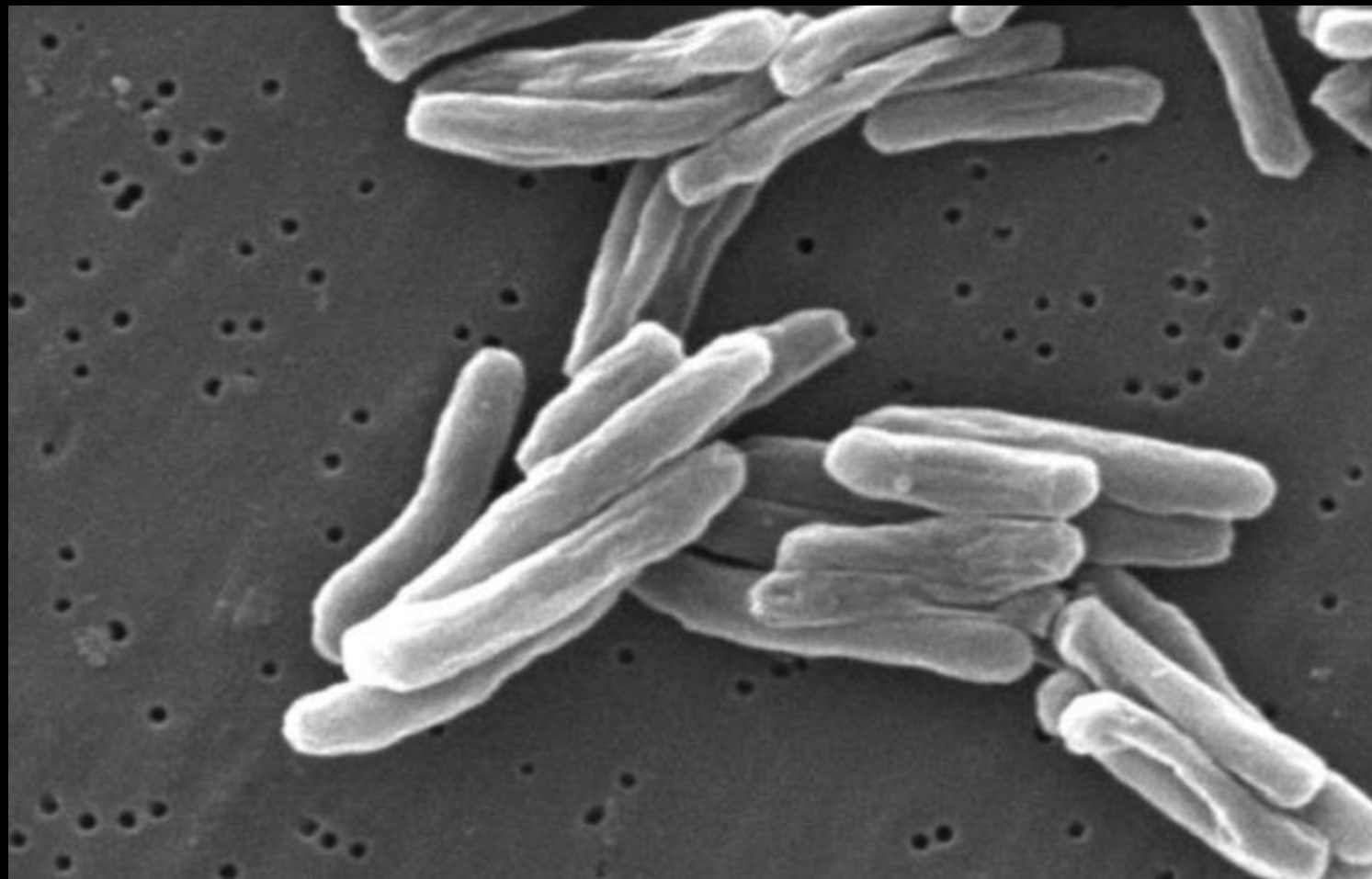
Туберкулёз – инфекционное и социально зависимое заболевание, вызываемое микобактериями из группы *Mycobacterium tuberculosis complex* (палочка Коха), обычно поражающее лёгкие.

“Пока имеются на земле трущобы, куда не проникает луч солнца, чахотка будет и дальше существовать” (Роберт Кох)

План лекции

1. Этиология – палочка Коха.
2. Как происходит заражение?
3. Почему заражение не всегда приводит к болезни?
4. Патогенез: развитие и исходы.
5. Диагностика.
6. Что нужно знать о лечении?
7. БЦЖ.
8. Подробнее о специфических диагностических тестах: Реакция Манту. Диаскинтест. Квантифероновый тест. T-SPOT.
9. Проблемы, которые стоят перед врачами на сегодняшний день.
10. Туберкулёз и беременность.

Палочка Коха

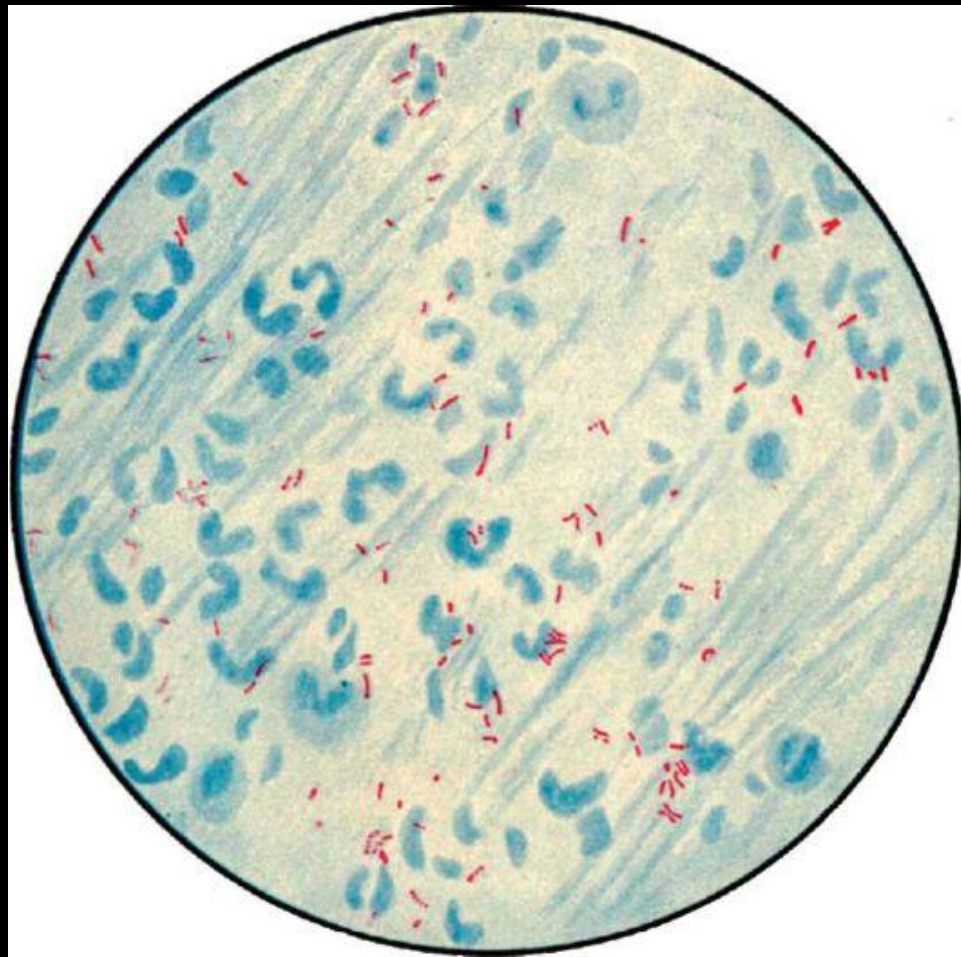


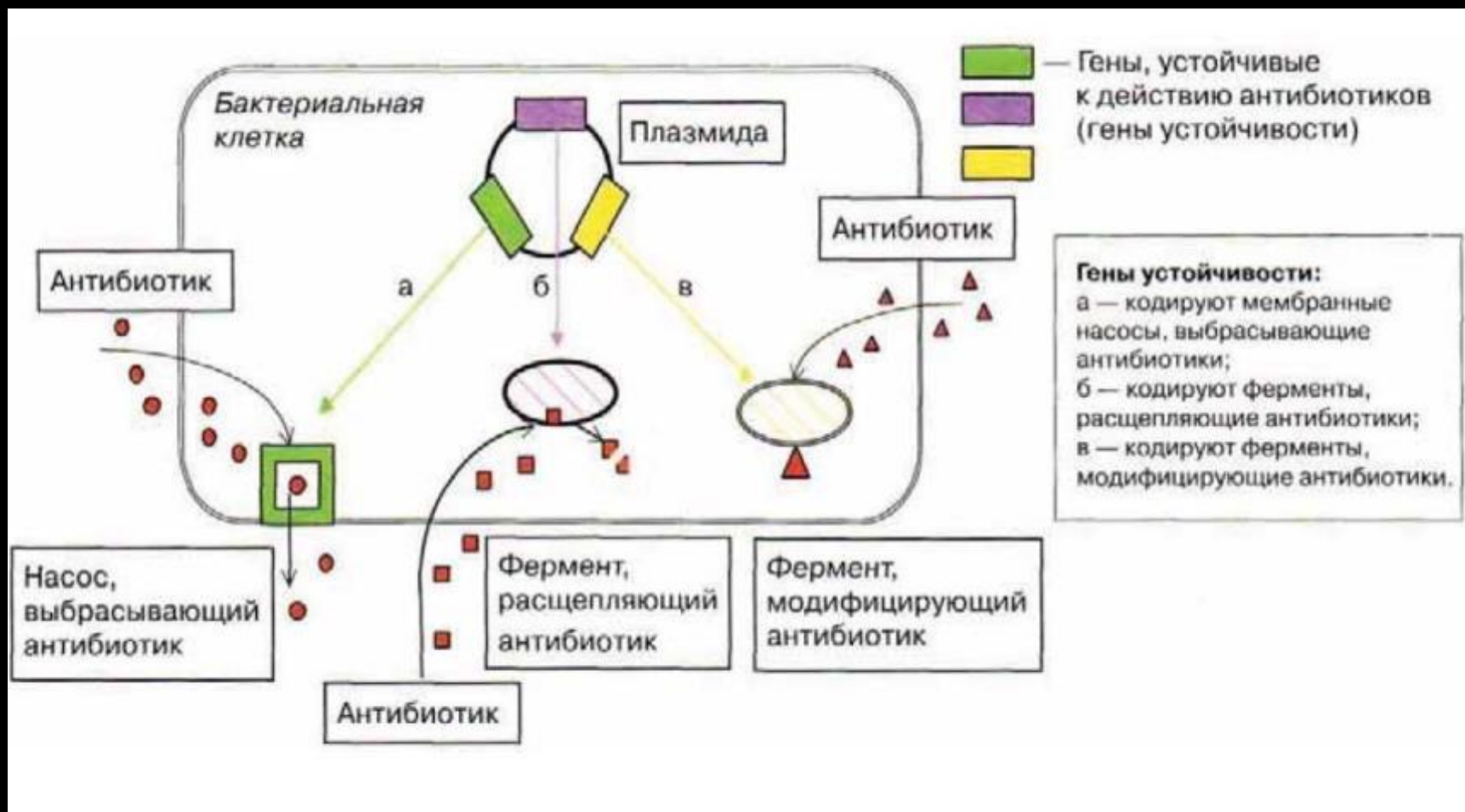
- Кислотоустойчивость! За счёт восков, миколовых кислот в составе клеточной стенки
- Микобактерии туберкулёзного комплекса:

M. tuberculosis, *M. bovis*, *M. africanum*

- Полиморфизм; не образуют спор; нет капсулы
- Способность образовывать L-формы
- Корд-фактор => нет лизосом => нет фаголизосом => незавершённый фагоцитоз => персистенция МБТ внутри макрофагов
- Устойчивость к противотуберкулёзным препаратам вследствие мутаций; гены устойчивости

Окраска по Цилю-Нильсену





Как происходит заражение?

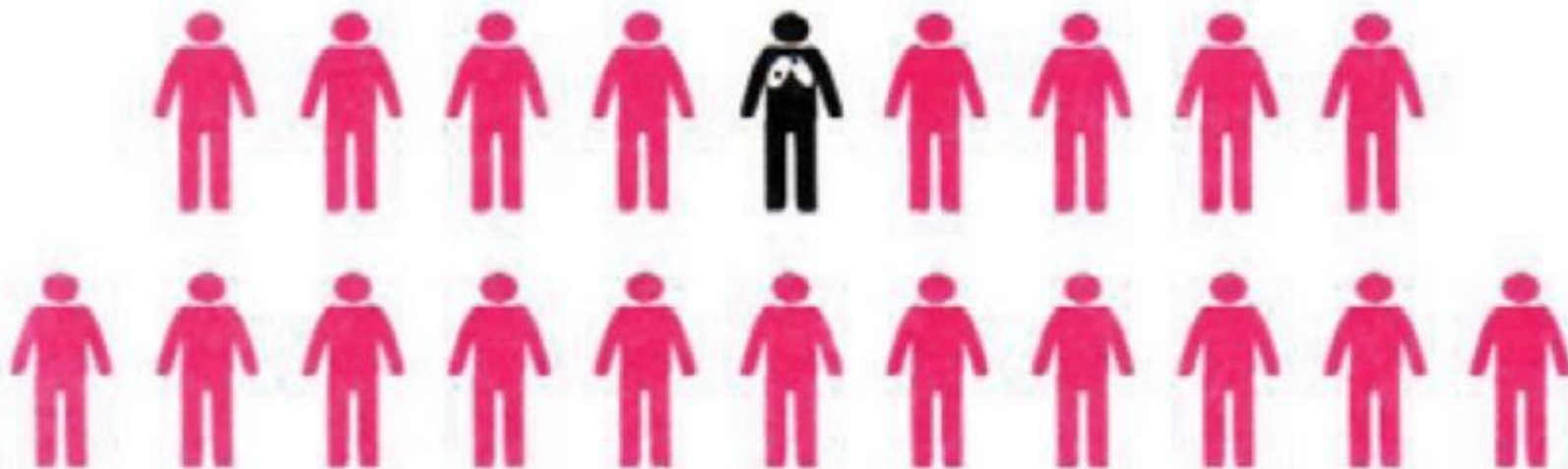
Первичное заражение – воздушно-капельным путём при контакте с бактериовыделителем.

Дети практически никогда не бывают бактериовыделителями (почему?).

Алиментарный – редко; контактный, трансплацентарный – очень редко.

Мукоцилиарный клиренс способствует склеиванию МБТ и их элиминации – универсальный механизм защиты, однако при курении, хронических заболеваниях лёгких этот механизм ослабевает.

1 Заразный больной за год
инфицирует до 10 человек
Из 20 инфицированных
1 заболевает туберкулезом



Этапы первичного инфицирования

1. Латентный микробизм – толерантность к МБТ, ткани сохраняют нормальную структуру
2. Лимфа
3. Облигатная бактериемия
4. Размножение МБТ
5. Иммунная реакция организма на МБТ – формирование туберкулёзной гранулёмы

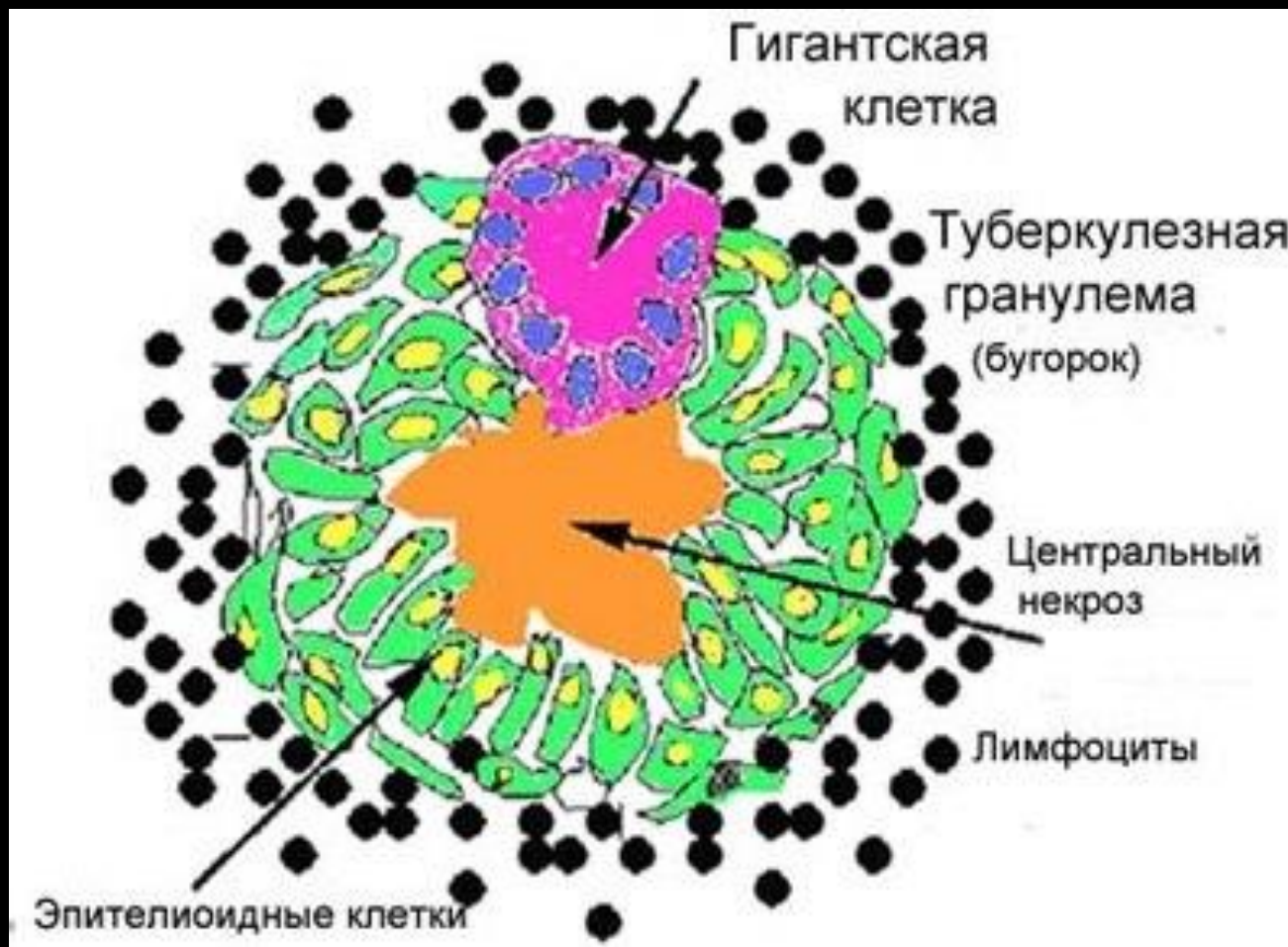
Формируется нестерильный иммунитет!

Вовлечение приобретённого иммунитета

1. Макрофаги экспрессируют на своей поверхности антигены МБТ в виде пептидов, выделяют интерлейкины, активирующие Т-лимфоциты (Тл).
2. Сенсibilизированные Тл активируют миграцию макрофагов в очаг, повышают ферментативную и бактерицидную активность макрофагов.
3. Генерация АФК => кислородный взрыв => разрушение МБТ.
4. Каждое последующее поколение макрофагов при адекватном ответе становится всё более иммунокомпетентным.
5. Возникает специфическая клеточная реакция – ГЧЗТ, гранулёма, это способствует ограничению МБТ и их элиминации, но часть остаётся в виде L-форм, поддерживая популяцию сенсibilизированных Тл – нестерильный иммунитет. МБТ могут находиться всю жизнь, проявляясь лишь в Манту+.

ГЧЗТ – гиперчувствительность замедленного типа

Гранулёма это хорошо или плохо?



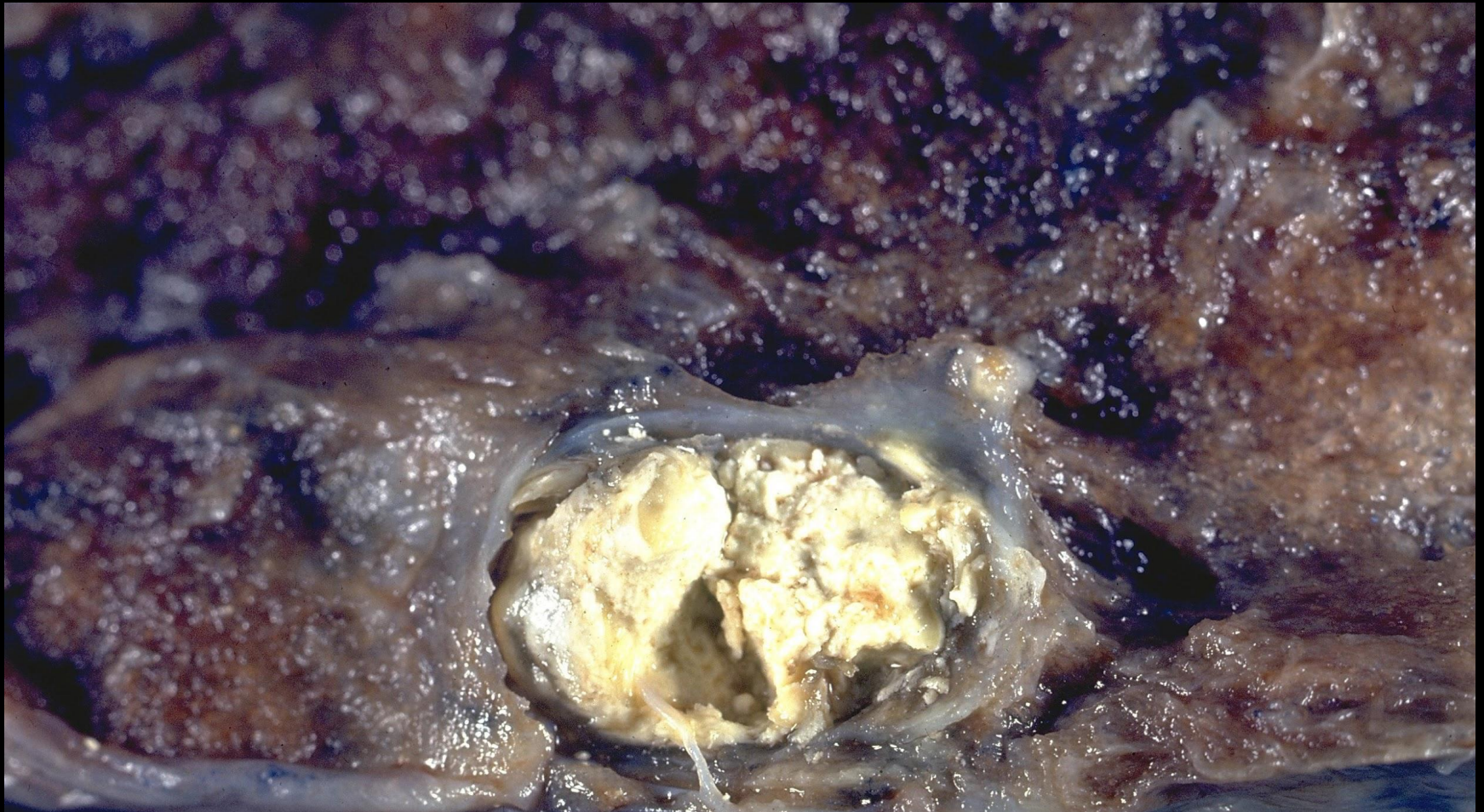
Это хорошо!

- При условии, что наблюдается тенденция к уменьшению площади некроза, фиброзу, инкапсуляции, кальцификации
- Ограничение и элиминация МБТ

Состав туберкулёзной гранулёмы

- Лимфоциты
- Макрофаги
- Эпителиоидные клетки
- Гигантские клетки Пирогова-Лангханса
- В центре – казеозный (творожистый) некроз
- МБТ

Казеозный (творожистый) некроз



Почему заражение не всегда приводит к болезни?

От чего это зависит?

- Врождённые и приобретённые иммунодефициты (СПИД!)
- Возраст
- Количество поступивших в организм МБТ

Как развивается болезнь и каковы её исходы?

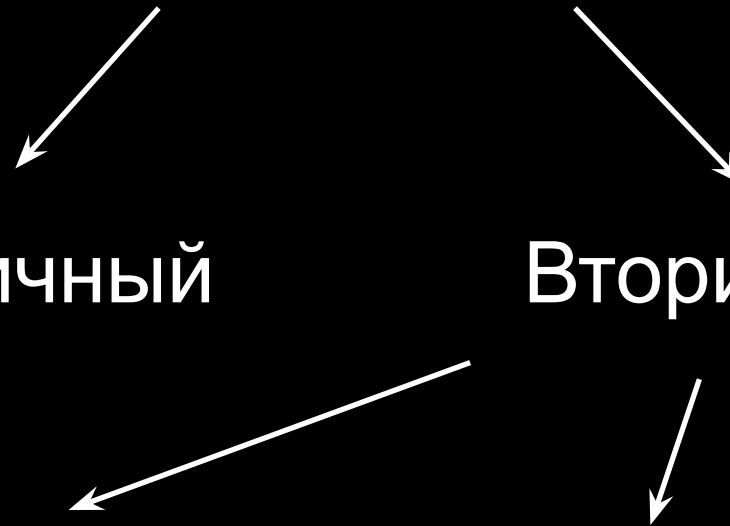
Туберкулёз

Первичный

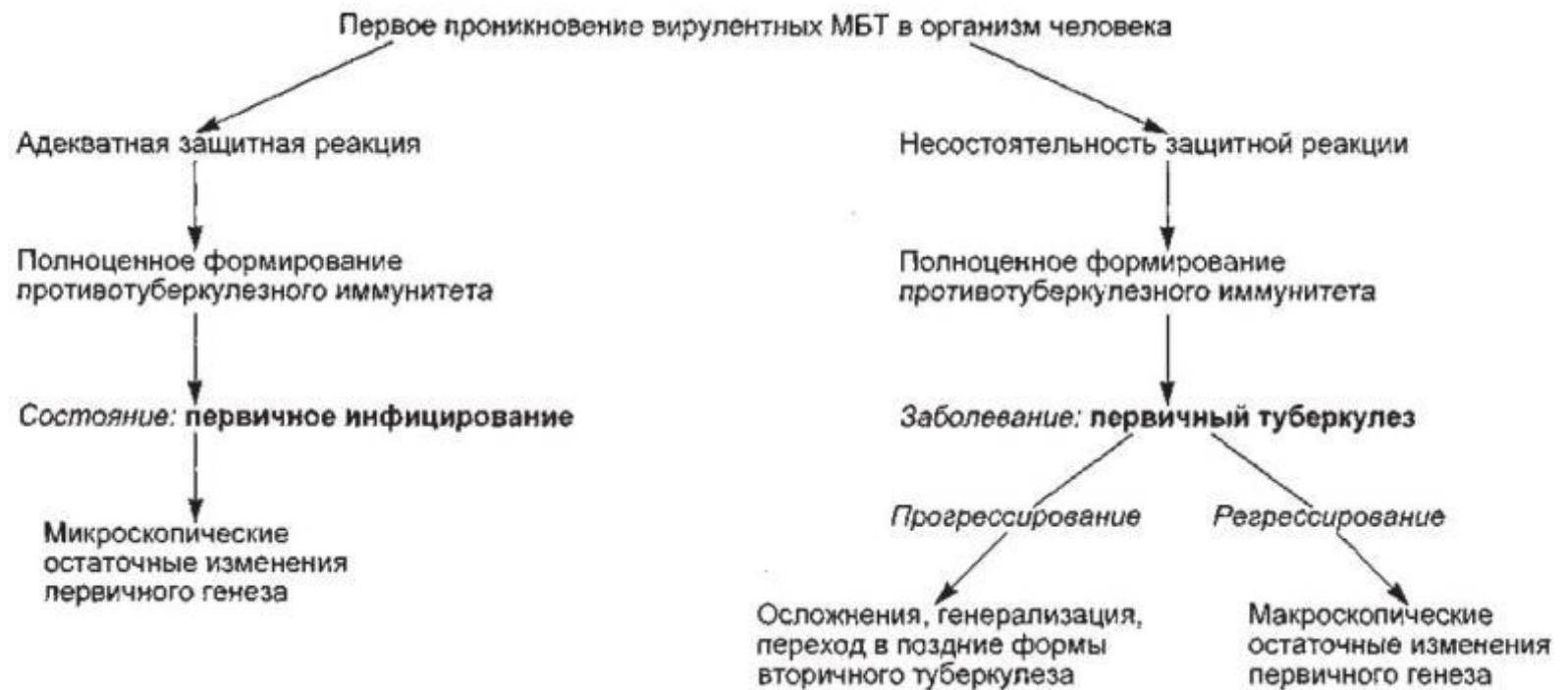
Вторичный

Экзогенная
суперинфекция

Эндогенная
реактивация



Первичный туберкулёз



Формы первичного туберкулёза

- Туберкулёзная интоксикация
- Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов
- Первичный туберкулёзный комплекс (казеозная пневмония + туберкулёзный лимфангит + туберкулёзный лимфаденит)

Может произойти гематогенная диссеминация за пределы лёгких в любой орган (например, туберкулёзный менингит)

Вторичный туберкулёз

Повторное проникновение МБТ
(экзогенная суперинфекция)

Реактивация остаточных изменений первичного генеза
(эндогенная реактивация)

*Ослабление
противотуберкулезного
иммунитета*

Заболевание: вторичный туберкулёз

Прогрессирование

Регрессирование

Осложнения, летальный исход

Остаточные изменения
вторичного генеза

Клиническая классификация туберкулеза

(утверждена Министерством здравоохранения РФ)

1. Клинические формы

Туберкулезная интоксикация у детей и подростков

Туберкулез органов дыхания

Первичный туберкулезный комплекс

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

Диссеминированный туберкулез легких

Милиарный туберкулез легких

Очаговый туберкулез легких

Инфильтративный туберкулез легких

Казеозная пневмония

Туберкулема легких

Кавернозный туберкулез легких

Фиброзно-кавернозный туберкулез легких

Цирротический туберкулез легких

Туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема)

Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей и др. (носа, полости рта, глотки)

Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями легких

Туберкулез других органов и систем

Туберкулез мозговых оболочек и ЦНС

Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов

Туберкулез костей и суставов

Туберкулез мочевых и половых органов

Туберкулез кожи и подкожной клетчатки

Туберкулез периферических лимфатических узлов

Туберкулез глаз

Туберкулез прочих органов

Диссеминированный (милиарный) туберкулёз



Туберкулёз кожи (туберкулёзная волчанка)

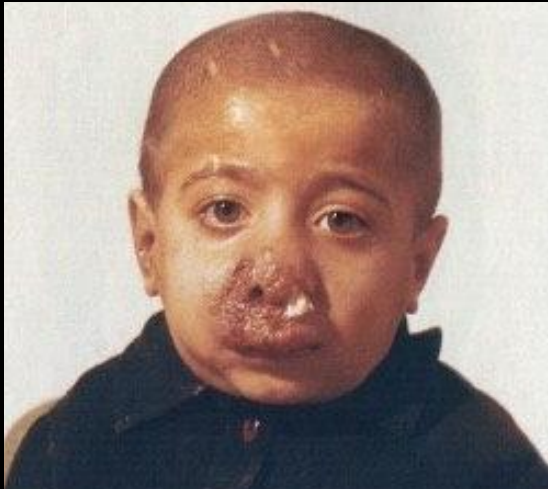




Рисунок 1. Варианты колликативного туберкулеза кожи [6]

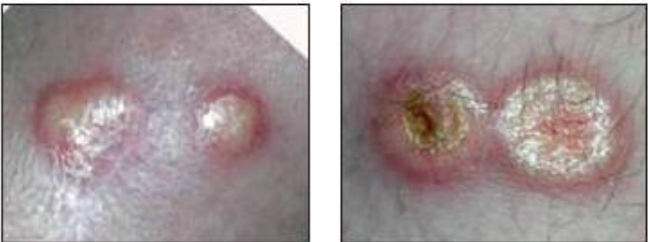


Рисунок 2. Формирование папулонекротического туберкулеза кожи



Рисунок 3. Варианты папулонекротического туберкулеза кожи [6]

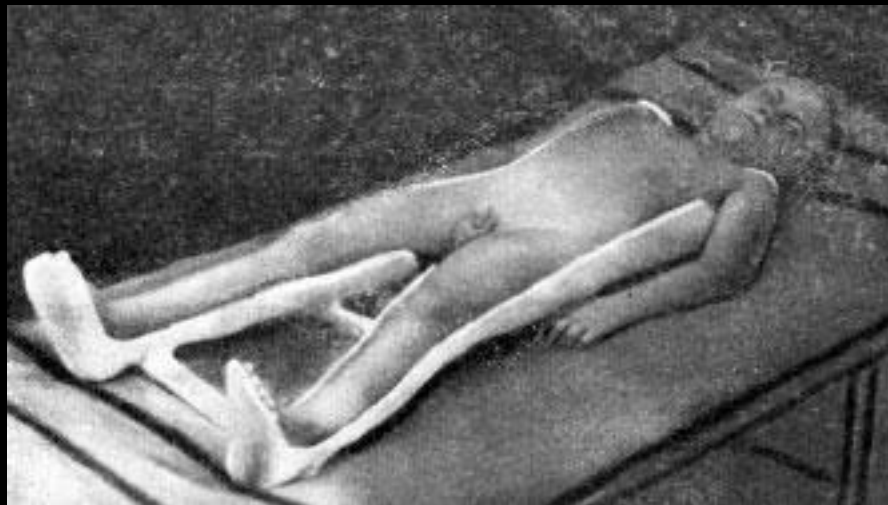


Рисунок 7. Туберкулезная волчанка: варианты плоской формы, эритематозный тип [6]



Рисунок 8. Туберкулезная волчанка: варианты язвенной формы [6]

Туберкулёзный спондилит



Туберкулёз почки



Диагностика

- Скрининг: флюорография
- Реакция Манту, Диаскинтест, Квантифероновый тест
- Рентгенография, КТ, МРТ
- Исследование мокроты

Основные симптомы туберкулёзной интоксикации: общая слабость, потеря веса, субфебрилитет, ночная потливость (симптом “воротника”)

Далее: лёгочные и специфические симптомы (зависят от локализация очага)

Что нужно знать о лечении?

- Многокомпонентная противотуберкулёзная химиотерапия: интенсивная и пролонгированная фазы
- Препараты 1 ряда, основные (при лекарственно чувствительных МБТ): изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин
- Препараты 2 ряда, резервные (при устойчивости МБТ к лекарствам): канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, протиаонамид, этионамид, циклосерин, теризидон, ПАСК, бедаквилин
- Сопутствующая терапия (иммуномодуляторы, детоксиканты, витамины)
- 5 режимов химиотерапии

+ Хирургическое лечение

Очень краткое описание механизмов основных препаратов

- Изониазид: подавляет синтез миколовой кислоты
- Рифампицин: нарушает синтез РНК
- Этамбутол: нарушает структуру рибосом, синтез РНК и белка, липидный обмен, ингибирует ферменты, участвующие в синтезе клеточной стенки микобактерий
- Стрептомицин (амикацин, канамицин) – а/б из группы аминогликозидов: связываясь с 30S рибосом, нарушают синтез белка на стадии инициации и повышают проницаемость цитоплазматической мембраны
- Бедаквилин: ингибирует протонную помпу АТФ-синтазы

МБТ в организме делятся на группы

- Метаболически активные
- Внутриклеточные МБТ (в макрофагах, например)
- Частично дремлющие (персистирующие)
- Дремлющие

Длительность лечения велика, так как трудно уничтожить персистирующие МБТ, виноватые в рецидивах

Различные препараты обладают активностью против МБТ разных групп

- Изониазид особенно эффективен в отношении активных МБТ
- Рифампицин способен убивать персистирующие МБТ
- Пиразинамид может уничтожить МБТ в кислой среде (свежий очаг воспаления) и внутри клеток (макрофагов)

Бацилла Кельметта-Герена (БЦЖ)

- Из живой ослабленной *M. bovis*
- В основном для предупреждения туберкулёзного менингита и диссеминированных форм у детей, неэффективна в отношении защиты от лёгочного туберкулёза
- Особые показания для ревакцинации
- БЦЖ-М отличается от БЦЖ дозой (в БЦЖ-М в два раза меньше)
- Может вызвать заболевание – БЦЖит!

Согласно национальному календарю прививок...

- Новорождённым проводят вакцинацию БЦЖ-М
- Вакцинацию БЦЖ проводят в субъектах РФ с показателями заболеваемости более 80 на 100000 населения, а также при наличии в окружении новорождённого больных туберкулёзом
- Ревакцинация проводится туберкулиноотрицательным детям в 7 и 14 лет вакциной БЦЖ

Показания к проведению БЦЖ:

- первичная вакцинация здоровых новорождённых на 3-5 день жизни
- ревакцинация детей в возрасте 7 лет и 14 лет

Показания к проведению БЦЖ-М:

- недоношенные новорождённые с массой тела 2000 г и более при восстановлении первоначальной массы тела (в роддоме, за день перед выпиской на дом)
- у детей с массой тела 2300 г и более (в отделениях выхаживания недоношенных новорождённых лечебных стационаров, перед выпиской из стационара домой)
- у детей, не получивших противотуберкулёзную прививку в роддоме по медицинским противопоказаниям и подлежащих вакцинации в связи со снятием противопоказаний (в детских поликлиниках)
- у всех новорождённых на территориях с удовлетворительной эпидемиологической ситуацией по туберкулёзу

Реакция Манту

- Внутрикожная проба, направленная на выявление наличия иммунного ответа на туберкулин – экстракт микобактерий
- Оценивается индурация, а не гиперемия!
- Положительная реакция Манту может означать, что:
 - Инфицирование есть, а болезни нет
 - После БЦЖ нормально сформировался иммунитет
 - В организме имеет место активный туберкулёзный процесс (особенно если реакция гиперергическая, с изъязвлениями)
 - У человека есть склонность к аллергии (важно дифференцировать индурацию и гиперемию)
- Отрицательная реакция Манту может означать, что:
 - Организм никогда не имел контакта с МБТ, БЦЖ не проводилась
 - После введения БЦЖ не сформировался иммунитет
 - Человек болен, но иммунитет угнетён и не реагирует на туберкулин (например, при СПИДе)

Возникает вопрос...

- Положительная реакция Манту может быть вызвана многими причинами
- Отрицательная реакция Манту может быть вызвана многими причинами
- Зачем такой тест?..

=> никакой специфичности => плохо

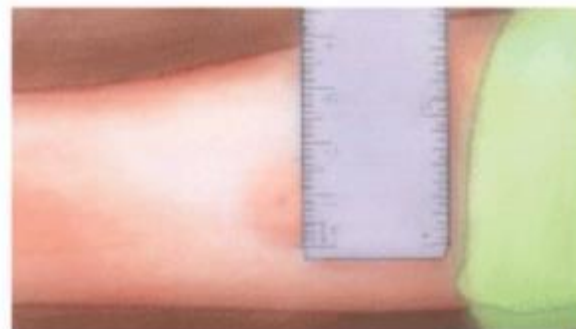
Диаскинтест

- Специфичнее, чем реакция Манту
- Не реагирует на вакцинацию БЦЖ
- Не реагирует на атипичные микобактерии
- Ложноотрицательный результат (как и у реакции Манту) у лиц с иммунодефицитом

Техника проведения



Оценка реакции



Виды реакции на пробу



Отрицательная реакция
при полном отсутствии
папулы



Сомнительная реакция
при наличии гиперемии
без папулы



Положительная реакция
при наличии папулы
любого размера



**Гиперергическая
реакция**
при наличии папулы
≥ 15 мм или везикуло-
некротических
изменениях



Норма

Реакция Манту у ребёнка, не привитого БЦЖ, должна быть отрицательной, Диаскинтест должен быть отрицательным.

Реакция Манту у ребёнка, привитого БЦЖ, должна быть положительной, так как приобретённый иммунитет и аллергия развиваются параллельно. По интенсивности аллергической реакции на пробу врачи должны судить о напряжённости приобретённого противотуберкулёзного иммунитета. Лучший вариант аллергического ответа - местный, очень слабо положительный и просто положительный. Это должно означать, что человек инфицирован, но практически здоров, иммунитет работает. Прививочная реакция на пробу Манту может удерживаться положительной теоретически до 7 лет по современным правилам. Но Диаскинтест должен быть отрицательным

Противопоказания к проведению реакции Манту и Диаскинтеста

- Индивидуальная непереносимость туберкулина
- Острые и хронические инфекционные заболевания
- Заболевания кожи
- Аллергические состояния в период обострения

Квантифероновый тест

- Новый метод, берётся анализ крови на интерферон
- Показан при невозможности проведения диагностики туберкулином
- Не имеет противопоказаний и ограничений по времени проведения
- Не даёт ложноположительных результатов из-за БЦЖ

T-SPOT

- Также берётся анализ крови
- Оценивается количество сенсibilизированных Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию пептидными антигенами, которые есть у *M. tuberculosis*, но которых нет у всех штаммов БЦЖ и большинства нетуберкулёзных МБТ
- Незаменимый метод у пациентов с иммуносупрессией

Проблемы

- Туберкулёз + ВИЧ
- Лекарственная устойчивость:
 - Множественная: устойчивость к изониазиду и рифампицину, при чувствительности к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда
 - Пре-широкая: устойчивость к изониазиду и рифампицину и к любому из фторхинолонов/инъекционных препаратов второго ряда
 - Широкая: устойчивость к изониазиду, рифампицину и к любому инъекционному препарату второго ряда

Беременность
и
туберкулёз

- Эндогенная реактивация (чаще)

или

- Первичное/вторичное инфицирование во время беременности

Совместное наблюдение акушером-гинекологом и фтизиатром!

Основная проблема ведения туберкулёзного процесса у беременной связана с возможным тератогенным эффектом противотуберкулёзных ЛС на плод

Группы высокого риска осложнений со стороны беременной и плода

- Пациентки с недавно перенесённым туберкулёзом (менее одного года после окончания лечения)
- Моложе 20 лет или старше 35 лет с туберкулёзом любой локализации
- Беременные с диссеминированным туберкулёзом
- Имевшие контакт с больными туберкулёзом за время беременности
- Беременные с впервые установленным виражом, гиперергической или нарастающей

Риск для плода

- Минимальный риск при лимфадените лёгочной локализации
- Наиболее тяжёлые исходы при внелёгочном туберкулёзе
- Врождённое инфицирование – редкость (туберкулёз плаценты, генитальные формы заболевания, аспирация инфицированной амниотической жидкостью): первичный очаг в печени новорождённого
- Высокий риск послеродового инфицирования

- Исследование мокроты во время беременности и перед родами
- Введение БЦЖ или БЦЖ-М снижает риск неонатального инфицирования и предотвращает развитие тяжёлых форм (туберкулёзный менингит и диссеминированный туберкулёз), но не обладает защитным эффектом в отношении лёгочного туберкулёза
- После вакцинации – разобщение с матерью минимум на 6 недель

Как выявляется туберкулёз во время беременности?

- Беременным не проводят плановых профилактических флюорографических исследований лёгких
- Симптомы туберкулёзной интоксикации (слабость, расстройства аппетита, недомогание) неспецифичны и могут быть принятыми за токсикоз
- Жалобы на длительный кашель, субфебрилитет в течение дня, ночную потливость, потерю веса + факторы риска => направление в противотуберкулёзный диспансер

В диспансере

- Проводят реакцию Манту
- При наличии мокроты – бактериоскопическое и бактериологическое исследование
- Рентгенологическое исследование проводят в сложных диагностических ситуациях, защищая плод свинцовым щитом

Показания к прерыванию беременности

- Прогрессирующее течение впервые выявленного туберкулёза лёгких
- Туберкулёзный менингит
- Диссеминированный туберкулёз
- Туберкулёз в сочетании с СД, органной недостаточностью
- Туберкулёз, требующий оперативного вмешательства
- Двусторонний туберкулёз почек
- Каверны в лёгком
- Активная форма костно-суставного туберкулёза

Медикаментозное лечение

- Стрептомицин противопоказан!
- Этионамид, капреомицин, амикацин, канамицин, циклосерин, ПАСК, пиризинамид – не рекомендуются
- Бедаквилин – неизвестно
- Этамбутол, изониазид, рифампицин – под наблюдением, риск для плода остаётся

Этамбутол

- Проникает через гематоплацентарный барьер
- В исследованиях эмбрио- и фетотоксичности на животных, получавших высокие дозы, у плодов отмечены: расщелина верхней губы и нёба, экзэнцефалия, пороки развития позвоночника, циклопия
- Отказ от грудного вскармливания

Изониазид

- По строгим показаниям
- В дозах до 10 мг/кг/сут
- Отказ от грудного вскармливания
- Гепатотоксичность проявляется чаще и протекает тяжелее у беременных
- При проявлении гепатотоксичности – замена на рифампицин

Рифампицин

- Противопоказан в I триместре
- В II и III триместрах по строгим показаниям
- Проходит через гематоплацентарный барьер
- В исследованиях на животных установлена тератогенность (нарушение остеогенеза, расщелина верхней губы и нёба)
- Усиливает послеродовое кровотечение и может послужить причиной кровотечения у новорождённого
- Не зарегистрировано неблагоприятных реакций у человека во время грудного вскармливания, но лучше отказаться

Во время медикаментозной терапии показан контроль

- АЛТ, АСТ
- Билирубин
- Щелочная фосфатаза
- Креатинин
- Тромбоциты

На фоне лечения всем беременным с лёгочной формой – ежемесячное исследование мокроты до тех пор, пока два последовательных результата не будут отрицательными

Родоразрешение

- Как правило, без особенностей
- Исследование мокроты накануне родов
- Изоляция роженицы, ношение маски
- Показания к операции кесаревым сечением: туберкулёз лёгких в сочетании с лёгочно-сердечной недостаточностью, наличие искусственного пневмоторакса
- При наличии МБТ в мокроте – разделение матери и новорождённого
- Туберкулиновая проба новорождённому после родов и через 3 месяца и медицинскому персоналу сразу и через 12 недель после контакта

Презентацию подготовила:
Ласкова Анна, 403 ФФМ МГУ
anna.laskova.lech@inbox.ru
Спасибо за внимание!

2016