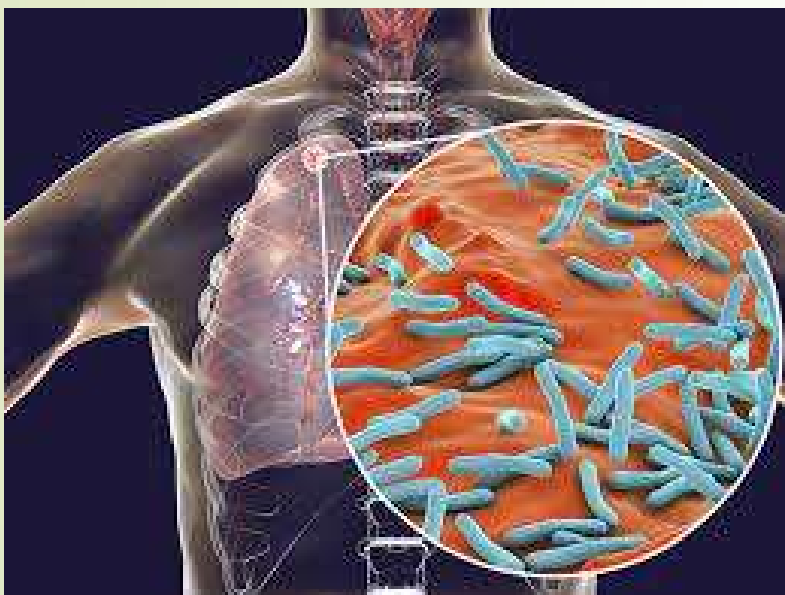


Бактерии, вызывающие туберкулёз: враг вооружен и очень опасен



Тарлыков Павел Викторович,
Заведующий лабораторией
ТОО «Национальный центр биотехнологии»,
член Молодежного отделения Пагуошского
комитета Казахстана, доктор Ph.D.,
ассоциированный профессор

01 декабря 2023 г.,
Астана



План семинара

- ▶ Вступление
- ▶ Почему важно говорить о туберкулёзе?
- ▶ История исследования туберкулёза
- ▶ Бактерии, вызывающие туберкулёз
- ▶ Почему микобактерию сложно победить?
- ▶ Факты о туберкулёзе
- ▶ Мифы о туберкулёзе



Вступление



**Национальный центр биотехнологии,
г. Астана.
НЦБ входит в медхолдинг QazBioPharm**

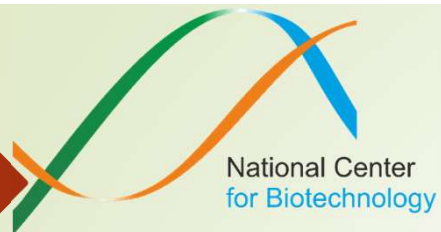


**Филиал НЦБ в Центральной референтной
лаборатории, г. Алматы**

Создание отечественной тест-системы для диагностики коронавирусной инфекции

- Учеными НЦБ в январе 2020 г. в течение 6 дней была разработана тест-система для диагностики коронавируса COVID-19
- Первые 250 пациентов в Республике Казахстан с подозрением на заражение новым коронавирусом были обследованы тест-системой созданной в Национальном центре биотехнологии МЗ РК
- Тест-система «Реал тайм ПЦР» для диагностики коронавирусной инфекции была разработана в строгом соответствии с рекомендациями ВОЗ в НЦБ г. Астана, а диагностические исследования проведены на базе филиала НЦБ г. Алматы (ЦРЛ)





National Center
for Biotechnology

Референтный центр секвенирования и геномного анализа возбудителей опасных и особо опасных патогенов для нужд медицины и ветеринарии



Oxford
NANOPORE[™]
Technologies



illumina[®]
MiSeq System

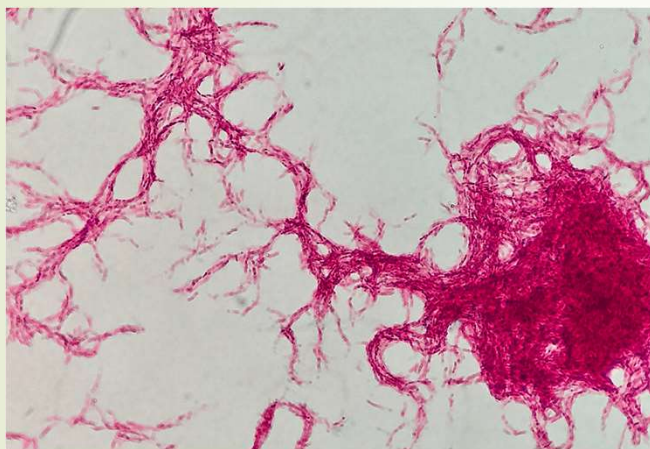


TECAN



Agilent
Agilent Bioanalyzer 2100


Почему важно говорить о туберкулёзе?



Названа самая смертоносная в мире инфекция

Туберкулез остается самым смертоносным инфекционным в мире заболеванием, несмотря на то, что смертность от него снизилась. Об этом сообщается в [докладе Всемирной организации здравоохранения \(ВОЗ\)](#).

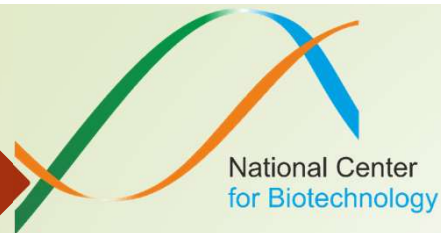


- 
- Около четверти мирового населения инфицировано бактериями – возбудителями туберкулеза (~ 2 млрд человек). Но лишь у **небольшой части** инфицированных **развивается активная фаза заболевания**



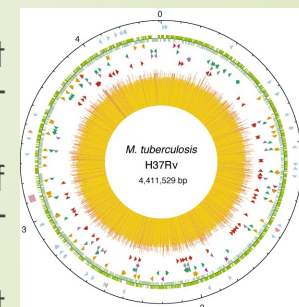
инфицирован ≠ болен

- Туберкулез - является причиной более **1 миллиона** летальных случаев **каждый год** во всем мире (**в 2022 г. - 1,3 млн человек**)
- По оценкам, в **2022 г.** во всем мире **туберкулезом заболели 10,6 млн человек (из них 1,3 млн детей)**. Детский и подростковый туберкулез часто остается незамеченным медицинскими работниками, и его диагностика и лечение могут быть затруднены.

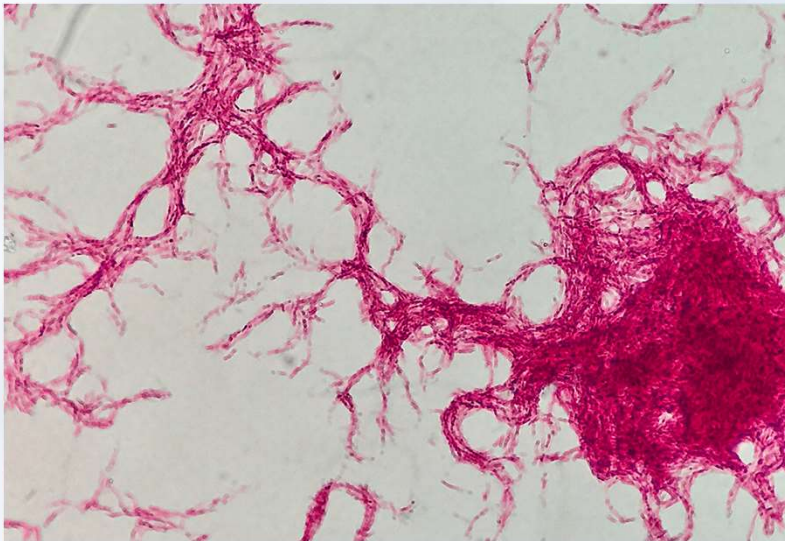


НАШ ОПЫТ РАБОТЫ С БАКТЕРИЯМИ, ВЫЗЫВАЮЩИМИ ТУБЕРКУЛЁЗ

- Наша лаборатория с 2014 года вовлечена в изучение бактерий, вызывающих туберкулез.
- С 2014 г. мы сотрудничаем с ГОРОДСКИМ ЦЕНТРОМ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ г. Астана.
- С 2015 г. мы сотрудничаем с Pr. Christophe Sola, Université Paris-Saclay, Paris и другими центрами.
- За это время было выполнено **3 научных проекта** МНВО, и опубликован ряд зарубежных статей с учеными из разных стран:
- 1. Aуганова D., Атавлиева S., Амргазин A. et al. Genomic Characterization of Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis L2/Beijing Isolates from Astana, Kazakhstan // **Antibiotics**. – 2023. – Vol.12, №10. – P.1523.
- 2. Aуганова D., Атавлиева S., Акишева A. et al. Draft genome sequence of a multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolate, 3184-KZ // **Microbiology Resource Announcements**. – 2023. – Vol.0, №0. – P.e00863-00823.
- 3. Tarlykov P., Атавлиева S., Аленова A. et al. Genomic analysis of Latin American-Mediterranean family of Mycobacterium tuberculosis clinical strains from Kazakhstan // **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**. – 2020. – Vol.115, №8. – P.1-6.
- 4. Tarlykov P., Атавлиева S., Аленова A. et al. Draft Genome Sequence of an Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolate, 3485_MTB, from Nur-Sultan, Kazakhstan // **Microbiology Resource Announcements**. – 2020. – Vol.9, №10. – P.e00025-00020.
- 5. Klotoe B.J., Kacimi S., Costa-Conceição E. et al. Genomic characterization of MDR/XDR-TB in Kazakhstan by a combination of high-throughput methods predominantly shows the ongoing transmission of L2/Beijing 94–32 central Asian/Russian clusters // **BMC Infectious Diseases**. – 2019. – Vol.19, №1. – P.553.



Бактерия, вызывающая туберкулёз



Возбудитель туберкулеза –
палочка Коха

Возбудитель
заболевания –
микобактерия
туберкулеза (МБТ) –
была открыта
Робертом Кохом в
1882 году, ее назвали
“палочкой Коха”, **или**
микобактерией
туберкулёза
(«*мико*» - *греч. гриб*)

Число новых случаев туберкулеза (ТБ) на 100 000 населения (2022, ВОЗ)



История палочки Коха



- Известно, что люди болели туберкулёзом ещё в глубокой древности. Следы туберкулёзного поражения позвоночника обнаружены в 7 из 28 скелетах египетских мумий богатых захоронений, отнесённых к 27 веку до нашей эры. Это значит, что четверть населения древнего Египта страдали туберкулёзом. А о лёгочной чахотке знали ещё в древней Персии.
- Гиппократ писал, что ТБ – самая распространенная болезнь в Древней Греции.

Но откуда появилась эта бактерия?

- Предположительно туберкулёз у животных существовал ещё 245 миллионов лет назад
- Микобактерии появились у людей еще около **70000 лет назад**, и сопровождали миграцию древних людей из Африки в остальной мир. Широкое распространение МБТ стало возможным в результате увеличения плотности человеческого населения в период неолита. **Эта долгая история совместной эволюцию человека и бактерии.**



nature genetics

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾ Subscribe

nature > nature_genetics > articles > article

Article | Published: 01 September 2013

Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans

Iñaki Comas , Mireia Coscolla, Tao Luo, Sonia Borrell, Kathryn E Holt, Midori Kato-Maeda, Julian Parkhill, Bijaya Malla, Stefan Berg, Guy Thwaites, Dorothy Yeboah-Manu, Graham Bothamley, Jian Mei, Lanhai Wei, Stephen Bentley, Simon R Harris, Stefan Niemann, Roland Diel, Abraham Aseffa, Qian Gao , Douglas Young & Sebastien Gagneux 

История исследования туберкулеза

<p>1689 год</p> <p>Английский врач Ричард Мортон впервые описывает очаги поражения туберкулезом в легких</p> 	<p>1882 год</p> <p>Немецкий врач Роберт Кох идентифицирует туберкулезную палочку как причину туберкулеза</p> 	<p>1910 год</p> <p>Французский врач Шарль Манту изобретает кожный тест как средство диагностики туберкулеза</p> 	<p>1921 год</p> <p>Изобретение вакцины Кальмета-Герена (БЦЖ)</p>  	<p>1932 год</p> <p>Изобретена среда Левенштейна-Йенсена для культуральной диагностики туберкулеза</p> 
<p>1936 год</p> <p>Бразильский врач Мануэль де Абреу разрабатывает флюорографию грудной клетки ("абреографию")</p> 	<p>1944 год</p> <p>Альберт Шатц и Зельман Ваксман выделяют стрептомицин, первый антибиотик, эффективный против туберкулеза</p> 	<p>1971 год</p> <p>Открыт рифампицин, основное средство лечения всех форм туберкулеза среди имеющихся на данный момент</p> 	<p>1998 год</p> <p>Секвенирован геном возбудителя туберкулеза, <i>M. tuberculosis</i> (штамм H37Rv)</p> 	<p>2012 год</p> <p>Изобретен бедаквилин, эффективный против лекарственно-устойчивых штаммов туберкулеза</p>  <p>Биомолекула</p>

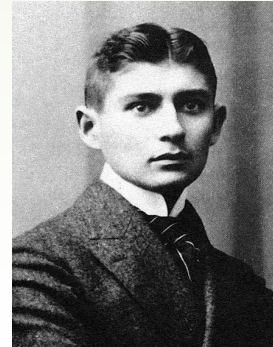
Туберкулез не знает границ: известные люди, погибшие от туберкулеза



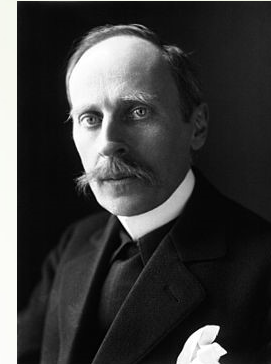
Тутанхамон



А.П. Чехов
в 44 года



Франц Кафка
в 40 лет



Ромен Роллан
в 78 лет



Чокан
Валиханов
в 29 лет



Мерседес
Еллинек
в 39 лет



Вивьен Ли
в 53 года

Сегодня они все могли бы вылечиться от туберкулеза!

«Суперспособности» микобактерии туберкулеза



Устойчивость к действию кислот и спирта

Сохраняют жизнеспособность при воздействии различных физических и химических агентов

В невысохшей мокроте (при определенных условиях) бактерии Коха могут оставаться жизнеспособными до полугода

В высохшей мокроте на различных предметах (мебель, книги, посуда, постельное белье, полотенца, пол, стены и пр.) они могут сохранять свои свойства в течение нескольких месяцев.



Палочка Коха на солнечном свете погибает в течение 1,5 часов. Ультрафиолетовые лучи убивают микобактерии за 2 – 3 минуты.



«Суперспособности» микобактерии туберкулеза

После первичного заражения обычно не наступает никаких клинических проявлений болезни.

Заболевание не разовьется, однако Микобактерия туберкулёза может длительное время (годы, десятилетия) находиться в организме, не причиняя ему вреда.

Такое состояние относительного равновесия может нарушиться в пользу возбудителя при снижении защитных сил организма (ухудшение социальных условий жизни, недостаточное питание, стрессовые ситуации)

Вот почему заразившись в детском (подростковом) возрасте пожилой человек (старше 60-ти лет) может заболеть туберкулезом, хотя инфицирование наступило полвека назад и более.

**Заражение туберкулезом актуально для
людей любого возраста**

КАК ПРОЯВЛЯЕТСЯ ТУБЕРКУЛЕЗ (СИМПТОМЫ)?

Симптомы (признаки) туберкулеза зависят от того, какой орган поражен заболеванием.

Наиболее частым симптомом туберкулеза легких является кашель, продолжающийся более 2-х недель.

Кашель может сопровождаться выделением мокроты, иногда даже кровохарканьем.



Другие наиболее частые симптомы:



Повышение температуры



Ночная потливость



Общая слабость, утомляемость

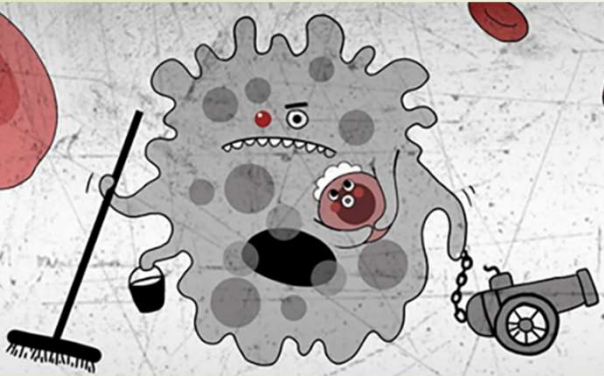
Потеря аппетита, похудание

При появлении вышеназванных признаков необходимо незамедлительно обратиться в поликлинику по месту прикрепления или в близ расположенную поликлинику, куда вас по вашему желанию должны прикрепить.

Обследование на туберкулез (прием врача общей практики, исследование мокроты (2 раза) микроскопически на микобактерии туберкулеза и проведение молекулярно-генетических методов, а также рентгенологическое обследование бесплатно!!!

Пути проникновения инфекции – дыхательные пути, куда бактерии попадают в виде аэрозоля (с капельками слизи и мокроты), которые выбрасываются больными при чихании, разговоре, кашле

Почему микобактерию сложно победить?



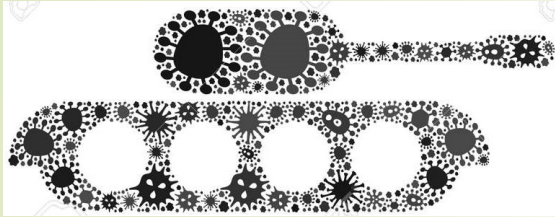
Макрофаг – клетка иммунной системы – наш главный защитник от инфекций

- ▶ Палочки Коха могут уходить **в гибернацию** (или спячку), при этом скрываясь от макрофагов и других элементов иммунной системы.
- ▶ Кроме того палочки Коха имеют способность сбрасывать часть своей защитной оболочки (клеточной стенки), маскируясь и отвлекая иммунную систему человека.



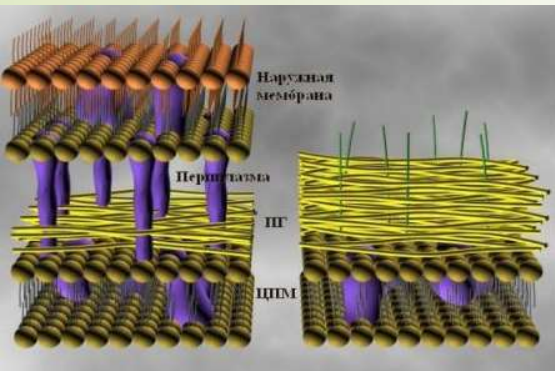
- ▶ Такие микобактерии образуют так называемые **L-формы**, которые **имеют сниженный уровень обмена веществ** и ослабленную вирулентность.
- ▶ L-формы микобактерий могут длительное время сохраняться в организме, даже в период приема противотуберкулезных препаратов.

Почему микобактерию сложно победить?

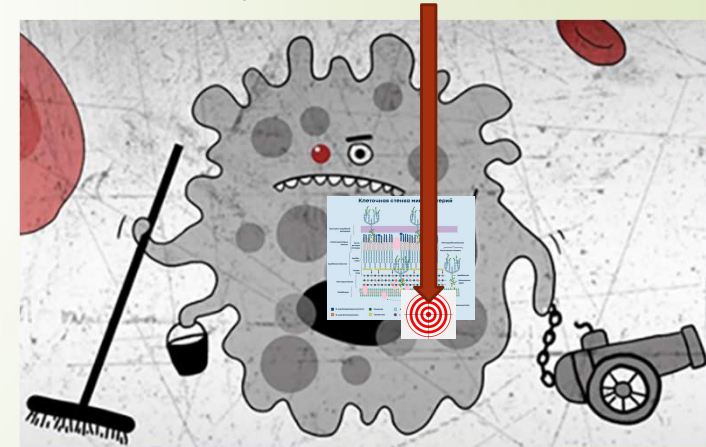
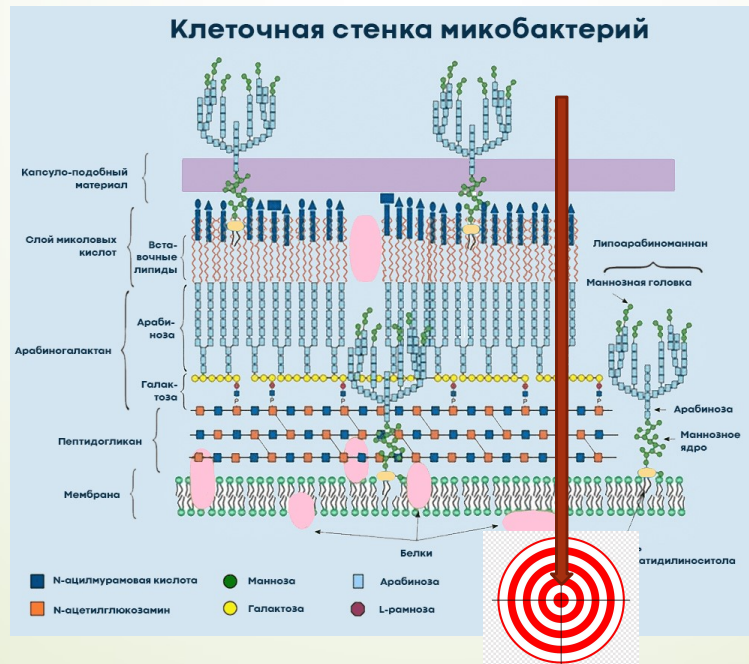


Палочка Коха

- ▶ Палочки Коха являются **самыми «бронированными»** из известных бактерий. Соответственно, такую защиту тяжело пробить. Чтобы подействовать антибиотик должен попасть внутрь клетки;
- ▶ Микобактерии вызывают **внутриклеточную инфекцию**, то есть прекрасно себя чувствуют внутри клеток человека (макрофагов). Поэтому, чтобы подействовать, антибиотик должен сначала попасть внутрь макрофага.



Сравните стенку МБТ (слева) и Грам+ бактерий (справа)

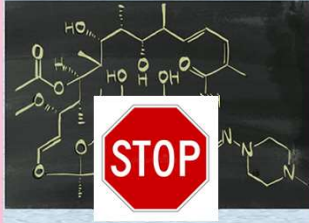


Препараты против палочки Коха

1944 год
Альберт Шатц и
Зельман Ваксман
выделяют
стрептомицин, первый
антибиотик,
эффективный
против туберкулеза



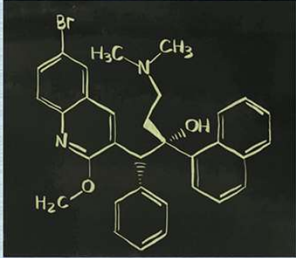
1971 год
Открыт рифампицин,
основное средство
лечения всех форм
туберкулеза среди
имеющихся на
данный момент



1998 год
Секвенирован геном
возбудителя
туберкулеза,
M. tuberculosis
(штамм H37Rv)

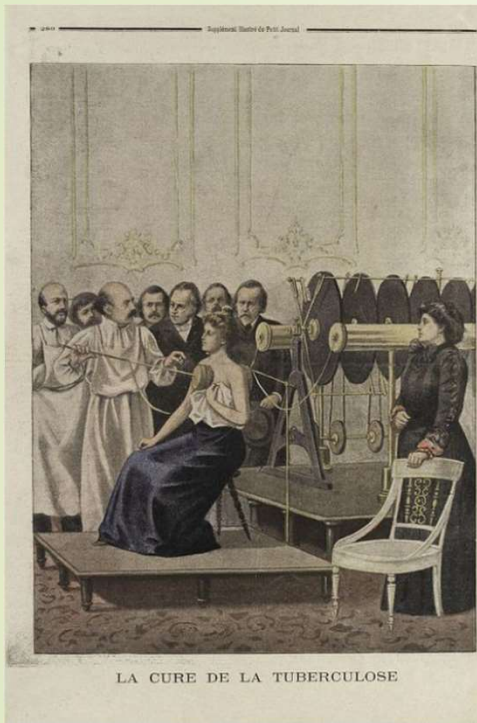


2012 год
Изобретен бедаквилин,
эффективный против
лекарственно-
устойчивых штаммов
туберкулеза



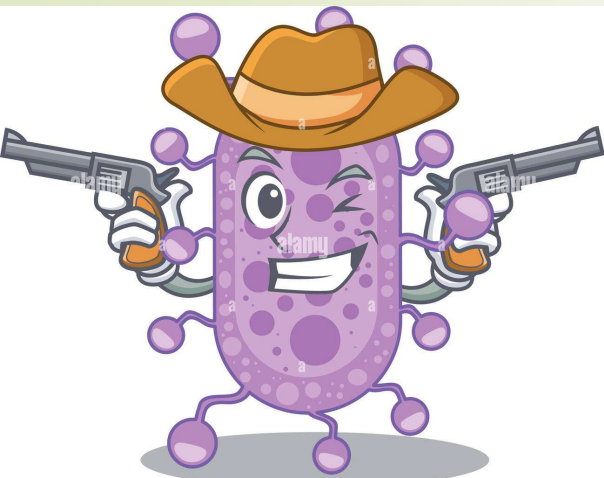
Биомолекула

- В Казахстане был разработан отечественный противотуберкулезный препарат **ФС-1**.
- Разработкой занималось АО «Научный центр противоиных препаратов» (г. Алматы) под руководством профессора Ильина А.И.

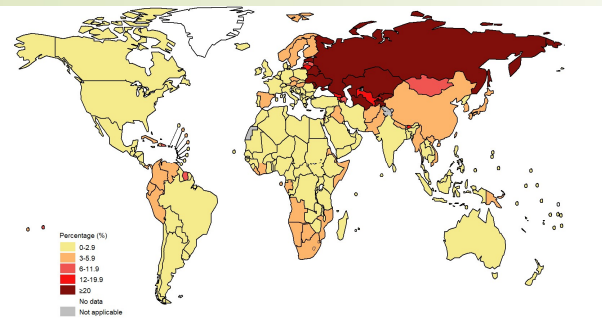


Лечение туберкулеза
электричеством.
Париж, 1901 год

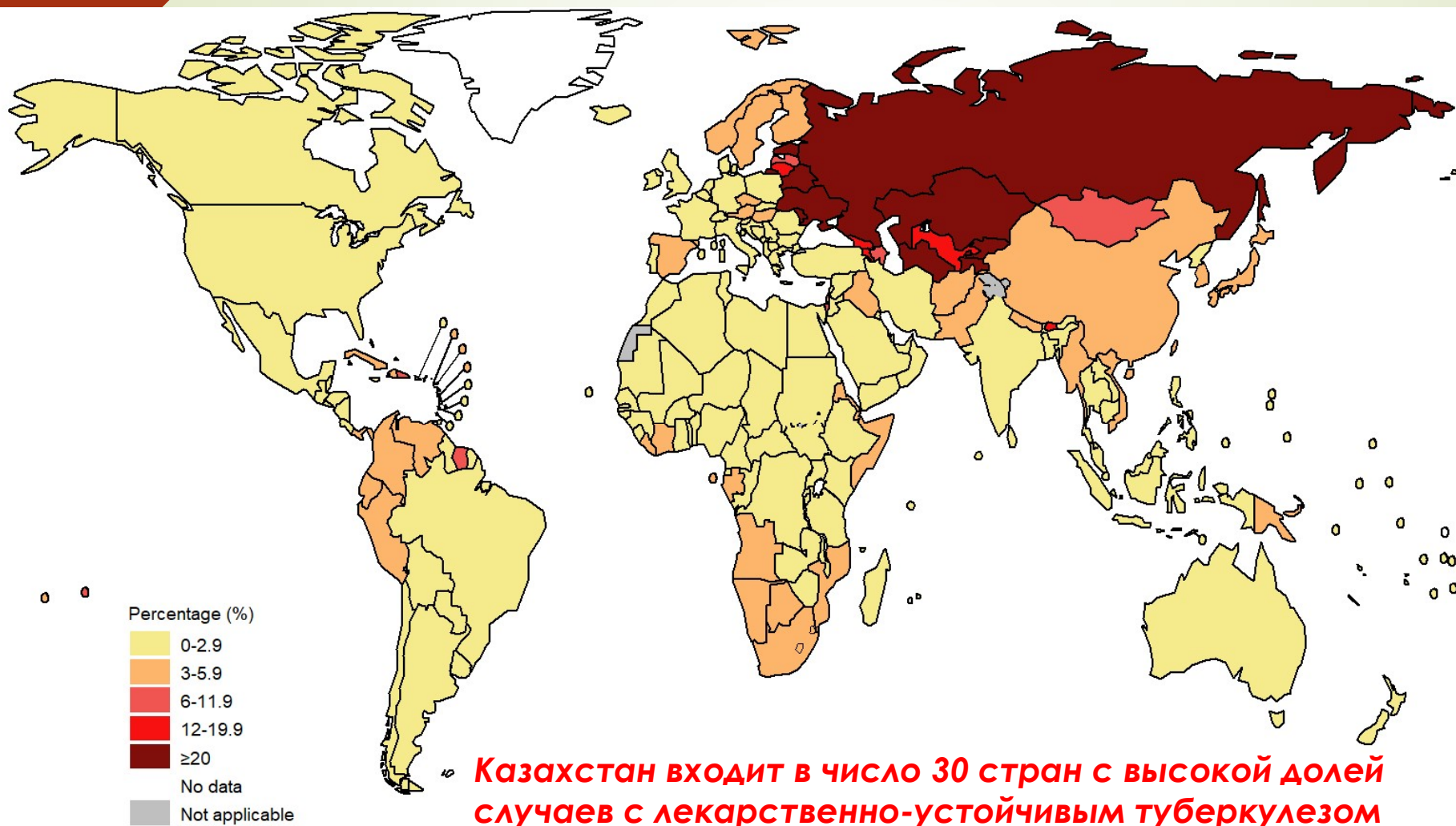
Почему микобактерию сложно победить?



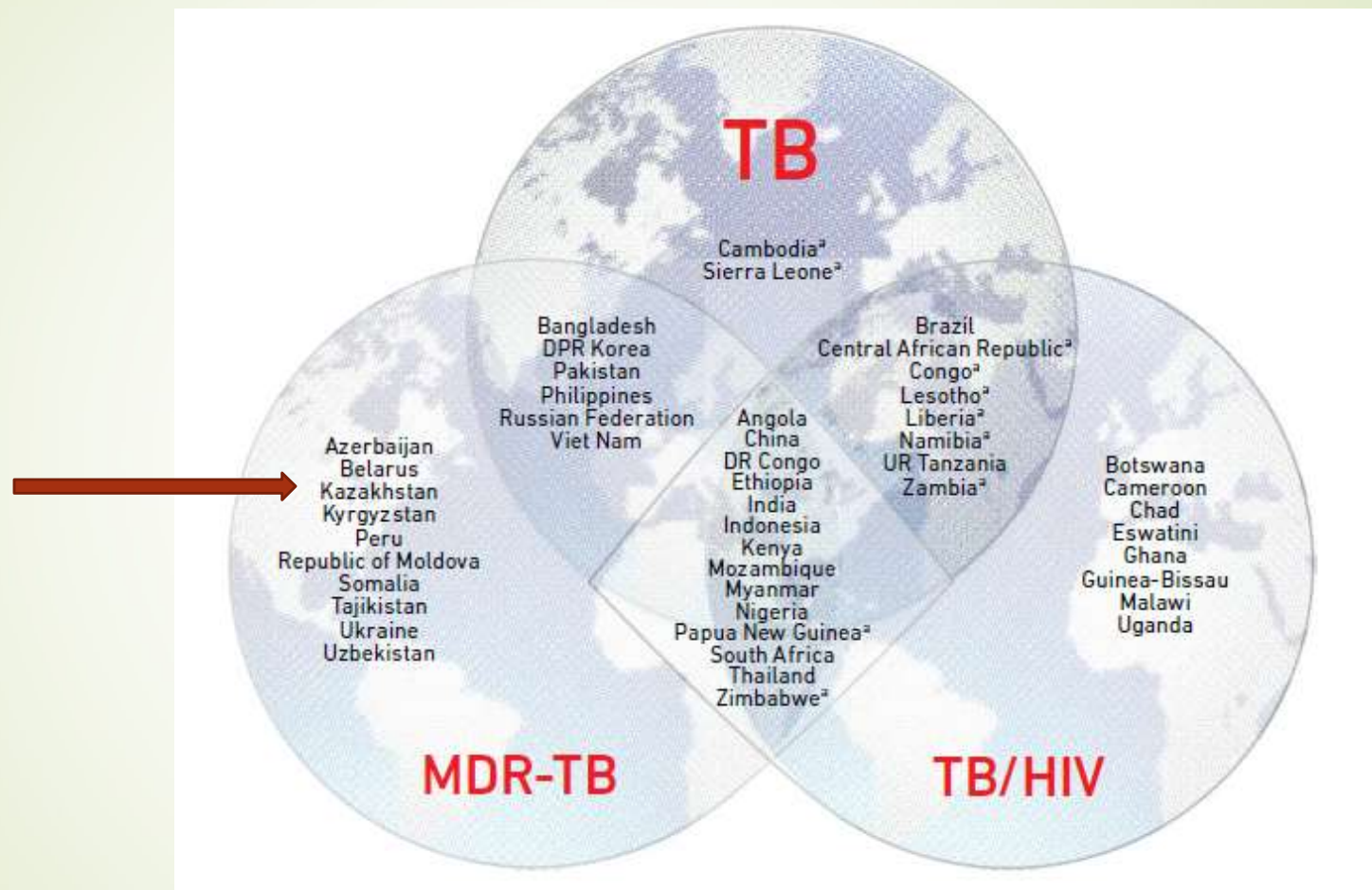
- Микобактерии чрезвычайно опасны из-за своей способности развивать **антибиотикорезистентность** (то есть, устойчивость к антибиотикам) в ходе селекции.
- Туберкулез с **множественной лекарственной устойчивостью** (то есть устойчивостью сразу к нескольким препаратам) остается кризисом общественного здравоохранения.
- В Казахстане по данным ВОЗ зарегистрировано порядка **25% заболевших** лекарственно-устойчивой формой ТБ от всего числа заболевших.
- Поэтому Казахстан все еще входит в число **30 стран с высоким бременем МЛУ ТБ** в мире.
- В 2022 г. в мире лечение получали **лишь около 2 из 5 человек** с лекарственно-устойчивым туберкулезом. В некоторых случаях при ненадлежащем лечении может развиваться еще более серьезная форма туберкулеза. Это - **туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью** (пре-ШЛУ-ТБ) и (ШЛУ-ТБ) – это форма туберкулеза, чувствительная к еще меньшему числу имеющихся лекарственных препаратов.
- Человечество не успевает разрабатывать новые препараты против ТБ!



Глобальная оценка новых случаев ТБ с лекарственной устойчивостью (2022, ВОЗ)



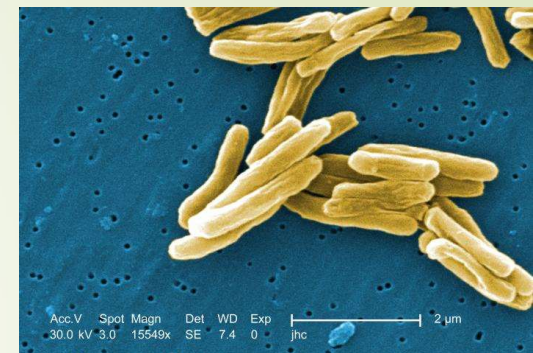
Всемирная организация здравоохранения



Страны с высоким бременем туберкулеза, туберкулеза/ВИЧ и МЛУ-ТБ, по данным ВОЗ в период 2016–2020 гг., и их области перекрытия

Лекарственная устойчивость и особенности лечения туберкулеза

- ▶ Лечение МЛУ-ТБ длительное и требуют **18-24 месяцев** непрерывного лечения;
- ▶ Риск развития побочных реакций на прием препаратов второго и третьего ряда значительно повышается;
- ▶ Непозволительно **даже незначительные перерывы** в лечении;
- ▶ Развитие штаммов туберкулезных бактерий с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам – **это проблема, созданная нами !**
- ▶ Для того, чтобы в естественных условиях из культуры бактерий, в которой только 1% устойчивых штаммов образовалась культура, содержащая 100% резистентных бактерий, необходимо несколько сотен лет
- ▶ Люди, прерывающие лечение, создают такие культуры в течение **нескольких месяцев!**



Факты о туберкулезе

- По календарю прививок **вакцинация БЦЖ** против **туберкулеза** проводится одной из первых в жизни ребенка. Это неудивительно, ведь туберкулезная палочка сегодня считается самым распространенным инфекционным агентом в мире.
- Особенно опасен туберкулез **для детей возрастом от 0 до 5 лет** (очень высокая смертность)
- Как и вакцины от COVID-19, вакцина БЦЖ не защитит от заражения бактерией, но **облегчит или надолго остановит активное протекание заболевания.**
- Практически **все животные** могут заболеть туберкулезом, поэтому заразиться можно даже от домашней кошки или собаки (но такие случаи довольно редки)
- **Любой орган** может быть заражен туберкулезом, и не только легкие. Врачи шутят, что не бывает только туберкулеза волос и ногтей.
- Лица с ослабленным иммунитетом подвержены гораздо большему риску заболевания туберкулезом. Так, вероятность развития активной формы туберкулеза у людей, **живущих с ВИЧ**, выше примерно **в 15-30 раз.**



Факты о туберкулезе

Новости Казахстана и мира на сегодня > Все новости > Редакция Zakon.kz

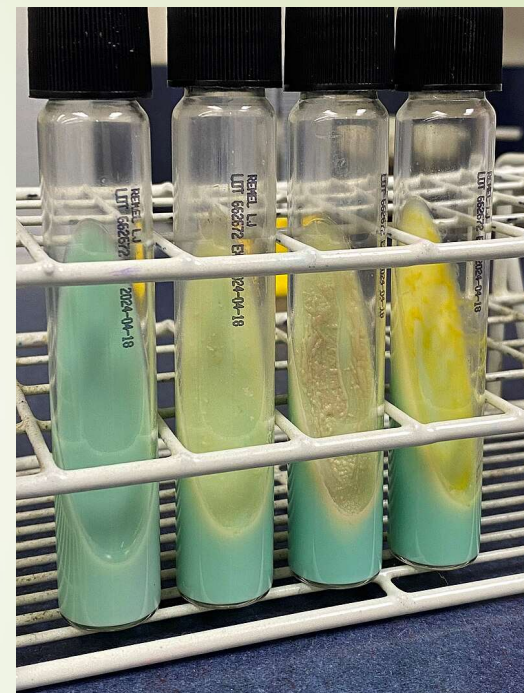
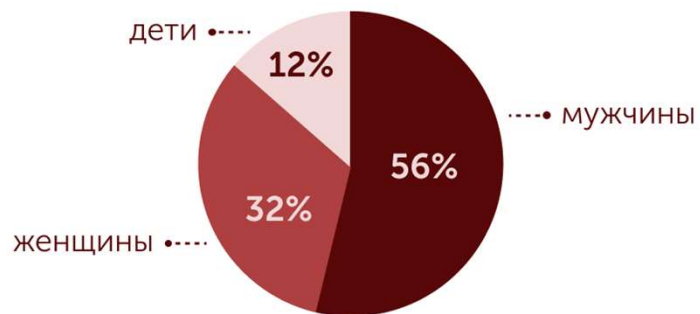
На лечение одного больного с тяжелой формой туберкулеза выделяется 1,9 млн тенге в год



Zakon.kz

- Все расходы на диагностику и лечение туберкулеза полностью покрываются государством
- Ни одна семья не должна нести огромные расходы, связанные с лечением туберкулеза.
- Важно знать, что **туберкулез излечим и предотвратим!**

В 2019 ГОДУ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЗАБОЛЕЛИ
10 МИЛЛИОНОВ ЧЕЛОВЕК:



КАКОВЫ СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ COVID-19 И ТУБЕРКУЛЕЗОМ?



Туберкулез, как и COVID-19, передается от больного человека через воздух, т. е. люди заражаются им при вдыхании воздуха, содержащего инфекционные агенты (микобактерии или вирусы).

COVID-19 часто проявляется острыми симптомами, такими как боль в горле и потеря обоняния, что отличает его от туберкулеза. Лихорадка и кашель при COVID-19 имеют быстрое начало. Клинические проявления туберкулеза, наоборот, обычно развиваются в течение более длительного периода. Кашель при туберкулезе обычно сопровождается выделением мокроты и редко крови, а при неосложненном COVID-19 - чаще всего это сухой кашель. Одышка при COVID-19 развивается рано, при туберкулезе это обычно происходит на более позднем этапе.

Важно!

При появлении таких симптомов, как лихорадка, кашель, ночная потливость, слабость, похудание, одышка – необходимо обратиться к врачу, обследоваться и, при выявлении заболевания, пройти полный курс лечения.

КОГДА ЧЕЛОВЕК ВДЫХАЕТ ТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПАЛОЧКИ, РИСК ИНФИЦИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЗАВИСИТ ОТ МНОЖЕСТВА ФАКТОРОВ. В ИХ ЧИСЛО ВХОДЯТ:

- Возраст (младенцы и дети в возрасте до пяти лет, а также люди старше 60 лет входят в группы риска);
- Иммунодефицит, например в результате ВИЧ-инфекции или неполноценного питания;
- Другие сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет;
- Курение и частое употребление алкоголя.



В СЛУЧАЕ COVID-19

На сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, диабет и ишемическая болезнь сердца, становятся важными факторами риска неблагоприятного исхода.

ЕСЛИ ГОВОРИТЬ О ВАКЦИНАЦИИ:

Вакцины против COVID-19 защищают от болезни, поскольку способствуют формированию иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2. Наличие иммунитета, приобретенного благодаря вакцинации, снижает риск развития болезни и ее последствий. Этот приобретенный иммунитет позволяет организму бороться с вирусом в случае заражения.



Прививка БЦЖ против туберкулеза – действенный способ уберечь детей от туберкулеза, а в случае заражения – значительно снизить риск его осложнений.

Как установить диагноз ?

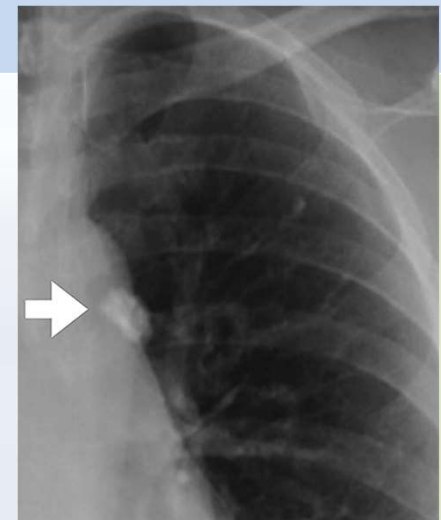
Надежный и безопасный метод выявления туберкулеза легких у взрослых и подростков – флюорографическое обследование (с 15 лет).

У детей – туберкулинодиагностика (манту и диаскинтест).

В настоящее время применяется современный диагностический внутрикожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – диаскинтест, по результатам которого можно выявить туберкулез.

Этот тест безопасен даже для беременных женщин.

Гранулема на рентгеновском снимке грудной клетки. Бледное пятно различимо из-за того, что там откладываются **соли кальция**. Гранулема представляет собой капсулу с макрофагами, бактериями и соединительной тканью. В течение жизни гранулема может разрушиться, и тогда туберкулез перейдет в активную форму.



Мифы о туберкулезе

► Туберкулез – болезнь нищих и бездомных?»

Это не совсем так. На самом деле при совпадении определенных факторов, снижающих защитные силы организма, риску заболеть туберкулезом подвержены все категории населения. Никто гарантированно не защищен от этого заболевания, так как микобактерии передаются воздушно-капельным путем, как и простудные заболевания.

► «Каждый человек при попадании в организм палочки Коха заболевает».

Далеко не всегда попадание бактерии (инфицирование) вызывает развитие туберкулезного процесса. Только около 5-10% инфицированных разовьют активную фазу заболевания в течении жизни.

► «Можно ли мочить Манту?» «Проба Манту совершенно бесполезна. Лучше сразу делать Диаскинтест»

Задачи у этих тестов разные. Пробу Манту ставят детям в возрасте до 8 лет, чтобы увидеть иммунную реакцию организма не только на возможный туберкулез, но и оценить состояние поствакцинального иммунитета.

Положительная реакция на Диаскинтест свидетельствует о наличии в организме ребенка активных, размножающих микобактерий туберкулеза.

► «Все больные туберкулезом заразны»

Это неправда. Человек, больной туберкулезом, может передать инфекцию, **только если у него появятся симптомы.** Это означает, что человек с латентной инфекцией не может передавать туберкулез.

Кроме того, человек может передавать туберкулез только в том случае, если бактерии находятся в легких. Если бактерии находятся в других частях тела, например, в почках или позвоночнике, маловероятно, что человек передаст инфекцию. **Люди с туберкулезом перестают быть заразными через 2–3 недели после начала лечения.**

Спасибо
за внимание!

