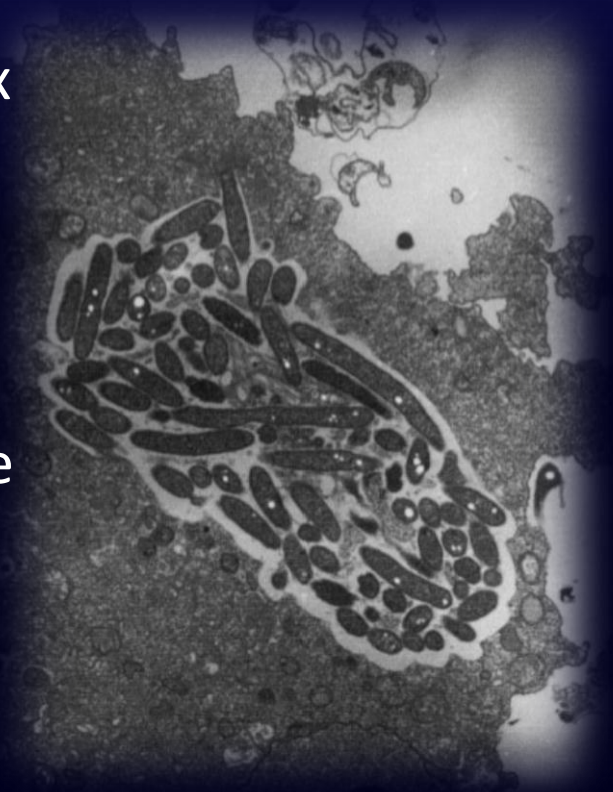


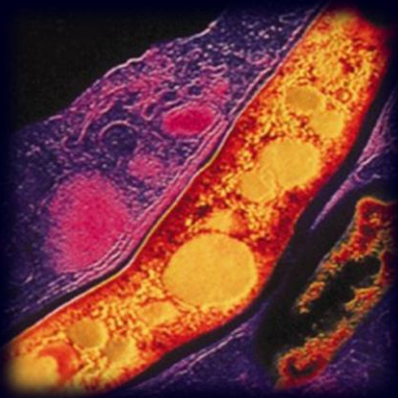
Туберкулез, лепра (сем. *Mycobacteriaceae*, род *Mycobacterium*)

- ❖ В составе рода более 160 паразитических и сапрофитных видов микобактерий.
- ❖ Это полиморфные микроорганизмы, образующие прямые или слегка изогнутые палочки, иногда *ветвящиеся*; возможно образование нитей наподобие мицелия, легко фрагментирующихся на палочки или кокки.
- ❖ Широко распространены в окружающей среде.

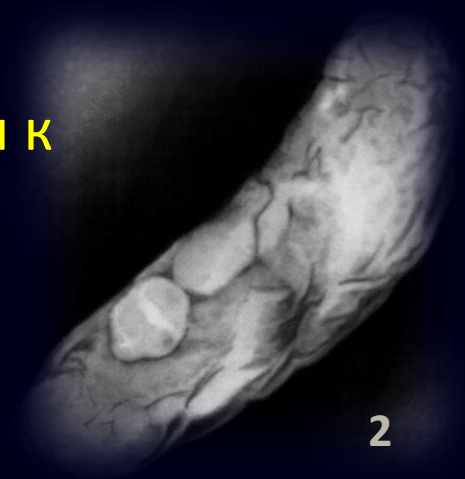


Микобактерии

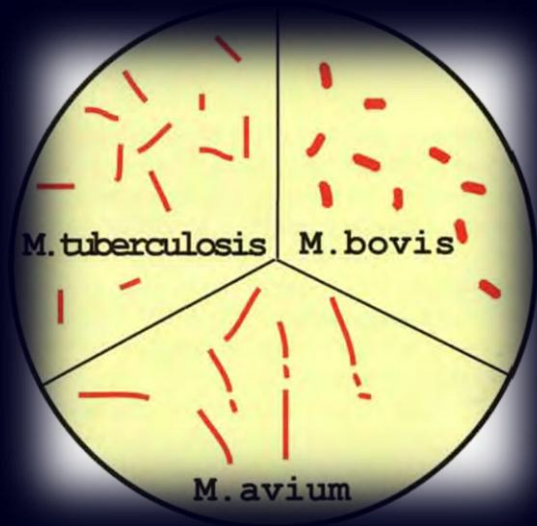
- Характерной особенностью микобактерий является их кислото-, спирто- и щелочеустойчивость, обусловленная наличием большого количества липидов и восков (до 60 %) в клеточной стенке;
- Плохо воспринимают анилиновые красители, по Граму окрашиваются с трудом, обычно слабо грам(+).
- Неподвижные, спор и капсул не образуют; аэробы;
- Растут медленно или очень медленно, устойчивы к лизоциму.



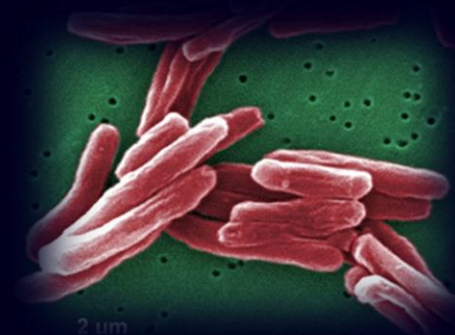
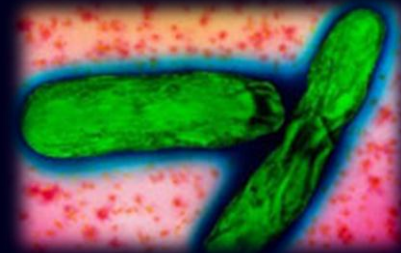
Из всех неспорообразующих бактерий микобактерии являются самыми устойчивыми к действию неблагоприятных факторов окружающей среды.



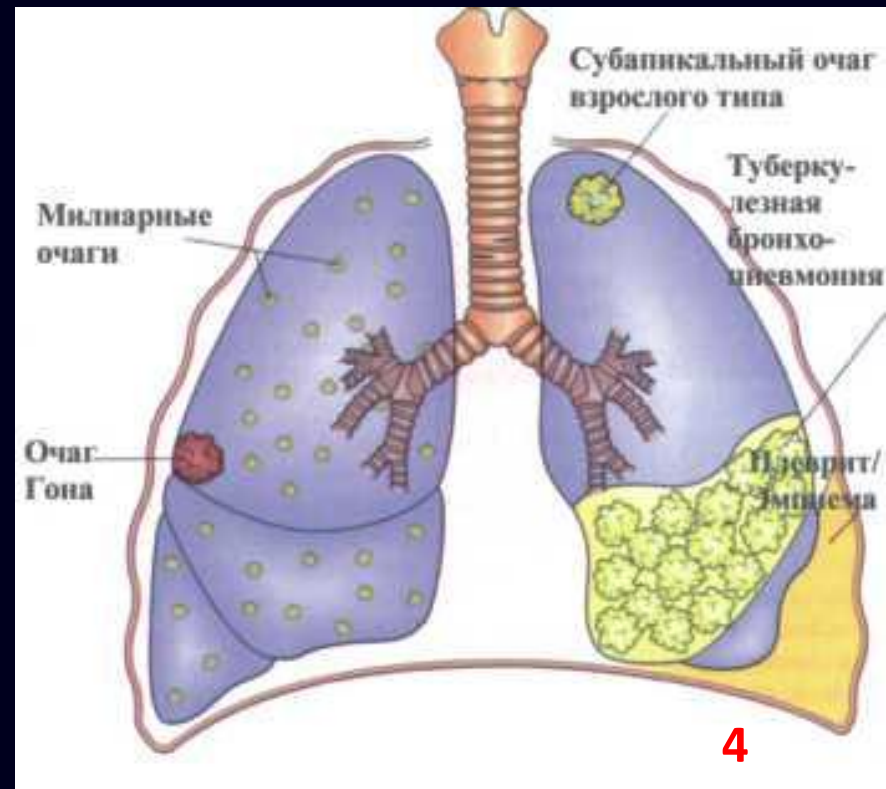
- Патогенные микобактерии являются возбудителями микобактериальных заболеваний: туберкулеза, лепры и микобактериозов (атипичные микобактерии)
- Заболевание туберкулезом вызывается 3 видами микобактерий: *M. tuberculosis* - человеческий вид (в 92 % случаев); *M. bovis* - бычий вид (5 % случаев); *M. avium* - промежуточный вид (3 % случаев).



Домен – Бактерии
 Тип – Актинобактерии (*Actinobacteria*)
 Класс – Актинобактерии
 Порядок – **Актиномицеты**
 Семейство – Микобактерии (*Mycobacteriaceae*)
 Род – Микобактерии
 Вид – ***Mycobacterium tuberculosis***

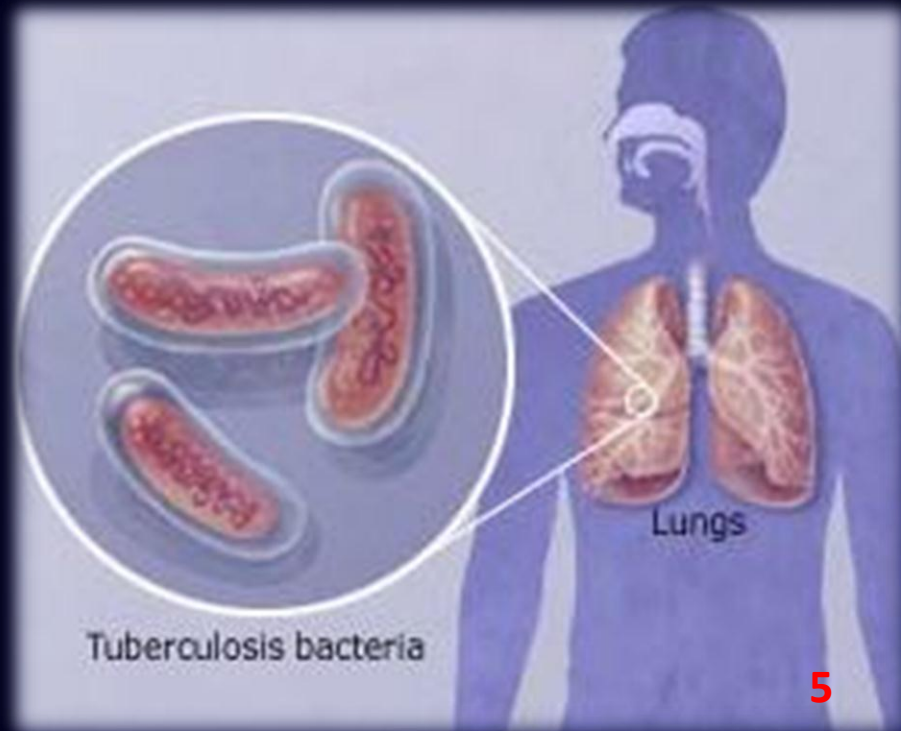
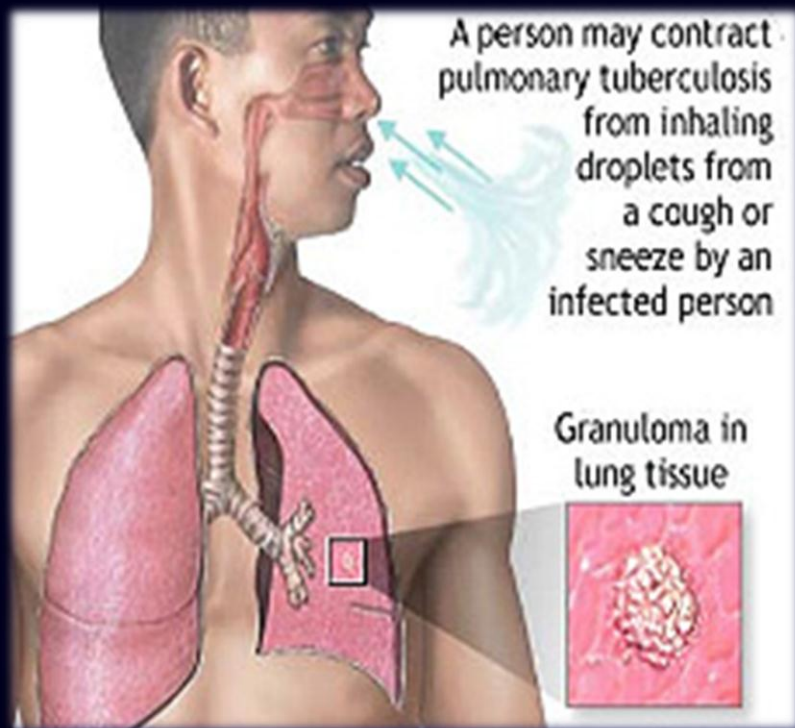


- **Туберкулёз** – первично хроническая инфекция человека и животных, сопровождающаяся поражением различных органов и систем (органов дыхания, лимфатических узлов, кишечника, костей и суставов, глаз, кожи, почек и мочевыводящих путей, половых органов, ЦНС).
- Основу патологического процесса составляет образование специфических **гранулём**, представляющих собой воспалительную реакцию тканей, имеющую вид узелка или бугорка (склонных к распаду).



Эпидемиология туберкулеза

- ✿ Резервуар – больной человек;
- ✿ основной механизм заражения – аэрогенный;
 - реже – через кожу и слизистые.
 - редко – трансплацентарное заражение плода,
 - редко – алиментарный путь заражения (молоко).

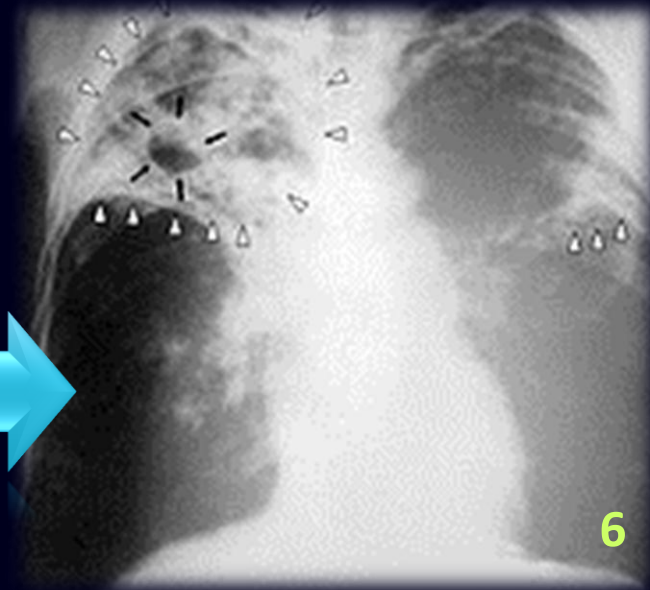


Эпидемиология туберкулеза

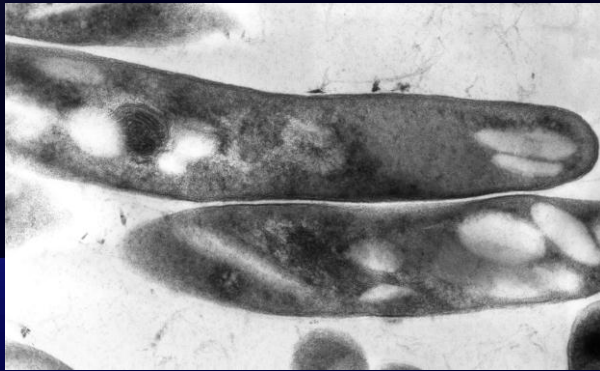
- В норме организм человека обладает достаточно высокой устойчивостью к действию патогенных микобактерий, поэтому большое значение для возникновения заболевания имеют
 - длительность контакта с источником инфекции,
 - массивность инфицирования,
 - вирулентность возбудителя
 - снижение резистентности макроорганизма.



Рентгенограмма органов грудной клетки больного туберкулёзом легких с распадом



Микобактерии туберкулеза

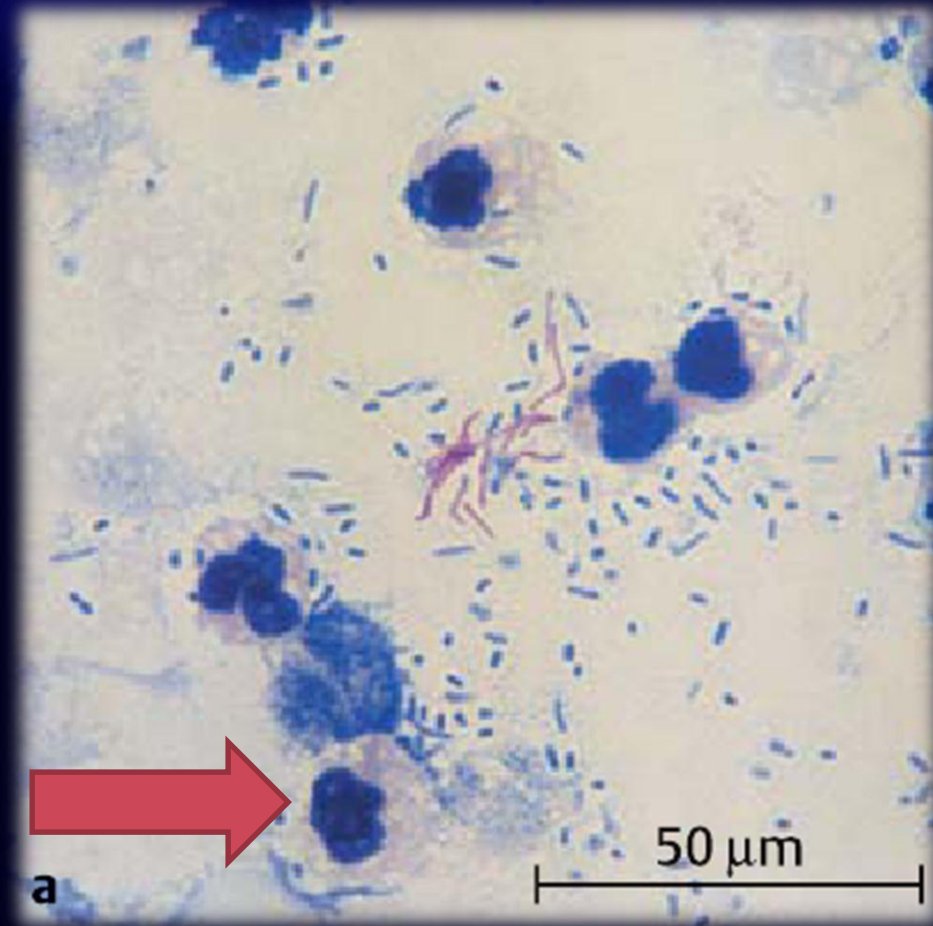


Тонкие, прямые или слегка изогнутые палочки со слегка закругленными концами. В цитоплазме содержат зернистые образования (2-10).

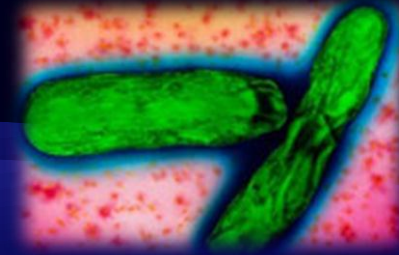
В старых колониях склонны к ветвлению

**Мазок из мочи
(туберкулез почки)**

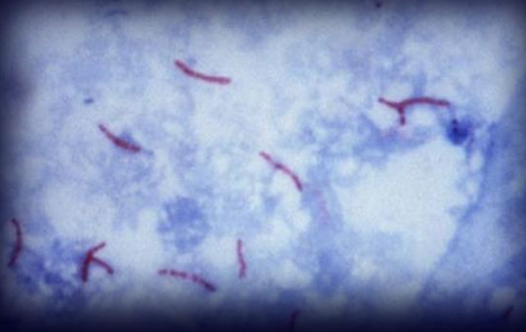
Кислотоустойчивые микобактерии при окраске по Цилю-Нильсену красного цвета



Микобактерии туберкулеза



- Неподвижны,
- Слабо грам(+), красители воспринимают плохо
- Спор не образуют,
- Лишены капсул, но имеют **микрокапсулу**.
- Кислотоустойчивы, что обусловлено высоким содержанием липидов, восков и миколовой кислоты в клеточной стенке



Биохимическая активность

- Возбудители туберкулеза (3 вида) отличаются по биохимической активности, что позволяет дифференцировать их между собой, а также с условно-патогенными микобактериями и кислотоустойчивыми сапрофитами.

Ниациновая проба Конно

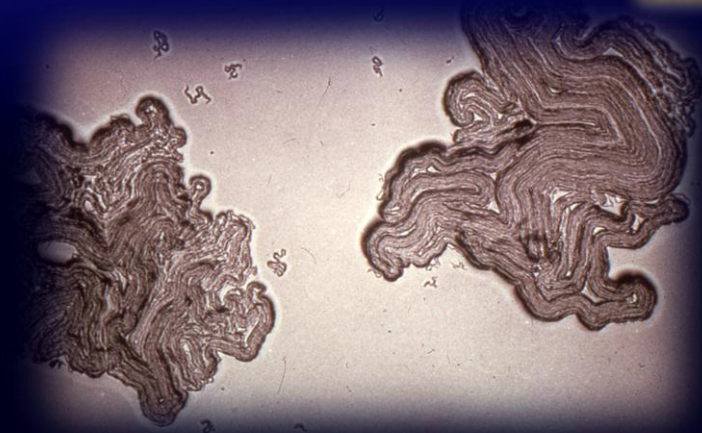
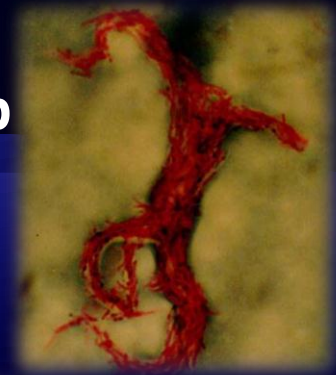
В отличие от условно-патогенных микобактерий и *M. bovis*, *M. tuberculosis* в большом количестве образует **никотиновую кислоту**, которая накапливается в жидкой ПС и даёт с раствором цианида калия и хлорамином Б **ярко-жёлтое** окрашивание (ниациновая проба Конно).




Культуральные свойства. Возбудитель требователен к составу питательных сред. Аэробы, но способны расти в факультативно анаэробных условиях; процесс деления происходит очень медленно, в среднем за 14-18 ч. Температурный оптимум 37-38°C, pH 7,0-7,2. Наиболее часто используют плотные яичные среды (Лёвенштайна-Йенсена, Петраньяни и др.), синтетические и полусинтетические жидкие среды.



Корд-фактор



На жидких средах и при внутриклеточном развитии хорошо выявляется характерный **корд-фактор** (трегалоза-6,6-димиколат), обуславливающий сближение бактериальных клеток в микроколониях, их рост в виде серпантинообразных кос и имеющий отношение к **вирулентности *M. tuberculosis***.

- 
- ◆ Колонии *M. tuberculosis* на среде Lowenstein-Jensen после 4-х недель инкубации

На плотных средах рост отмечают на 14-40 сут в виде сухого морщинистого налета кремового цвета.

Колонии с приподнятым центром, напоминающие цветную капусту, крошковатые, плохо смачиваются водой и имеют приятный аромат. Культуры плохо снимаются со среды, а при прокаливании трещат.

Резистентность. Палочка Коха достаточно *устойчива* к различным воздействиям, благодаря липидам клеточной стенки.

Возбудитель также способен быстро вырабатывать *резистентность* к а/б.

- ◆ Основными химическими компонентами микобактерий являются белки (туберкулопротеины), углеводы и липиды. Антитела к ним протективной роли не играют.
- ◆ Туберкулопротеины составляют 56 % сухой массы вещества микробной клетки. Они являются основными носителями антигенных свойств микобактерий, высокотоксичны, вызывают развитие реакции гиперчувствительности 4-го типа.
- ◆ Полисахариды составляют 15 % сухой массы вещества микобактерий. Это родоспецифические гаптены.

Липиды микобактерий туберкулёза

- Липиды (фтионовая кислота, масляная, пальмитиновая, туберкулостеариновая, миколовая и др., а также корд-фактор и воск Д), составляют 10-40 % сухой массы микробной клетки.
- Вирулентные микобактерии содержат липидов больше, чем кислотоустойчивые сапрофиты.
- Липиды:
 - вызывают развитие гранулём и казеозного некроза,
 - экранируют клетку возбудителя,
 - подавляют активность фагоцитарных клеток, препятствуют слиянию фагосомы с лизосомой,
 - блокируют активность клеточных липаз и протеаз,
 - тормозят миграцию лимфоцитов, являются адъювантами.

Основные патогенные свойства возбудителей туберкулёза обусловлены прямым или иммунологически опосредованным действием липидов и их комплексов с туберкулопротеинами и полисахаридами.

Инкубационный период длится от 3-8 нед до 1 г. и более (до 40 лет). Возбудитель туберкулеза должен попасть в составе мелкодисперсного аэрозоля в альвеолы, где он поглощается *резидентными макрофагами*, взаимоотношение с которыми и определяет дальнейшее развитие инфекции.

Макрофаги транспортируют бактерии в региональные л/у; фагоцитарные реакции носят *незавершенный* характер. Туберкулез относится к классическим внутримакрофагальным инфекциям (ингибирование фагосома-лизосомального слияния).

Возбудитель может долго находиться в «дремлющем» состоянии в макрофагах регионарных л/у, прежде чем развитие фазы логарифмического роста возбудителя не приведет к возникновению *болезни*.



В развитии заболевания выделяют:

- первичный туберкулез;
- диссеминированный (милиарный);
- вторичный туберкулёз (активация старых очагов).

Первичный туберкулёзный комплекс характеризуется развитием гранулём в виде бугорков и состоит из:

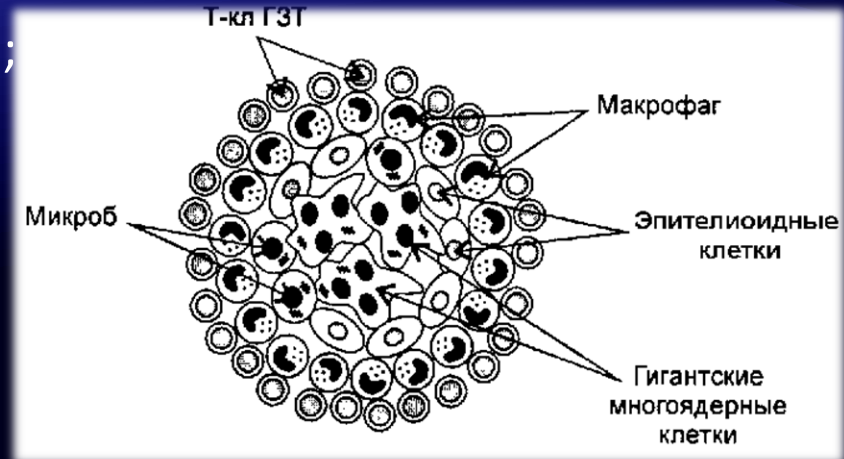
- **первичного аффекта** или воспалительного очага (в легких это пневмонический очаг Гопа под плеврой);
- **лимфангоита** – воспаленных лимфатических сосудов, идущих от первичного аффекта;
- **лимфаденита** – пораженных регионарных лимфатических узлов.

Гранулема – это специфическая реакция макроорганизма (реакция ГЧЗТ), направленная на ограничение распространения микобактерий по организму.

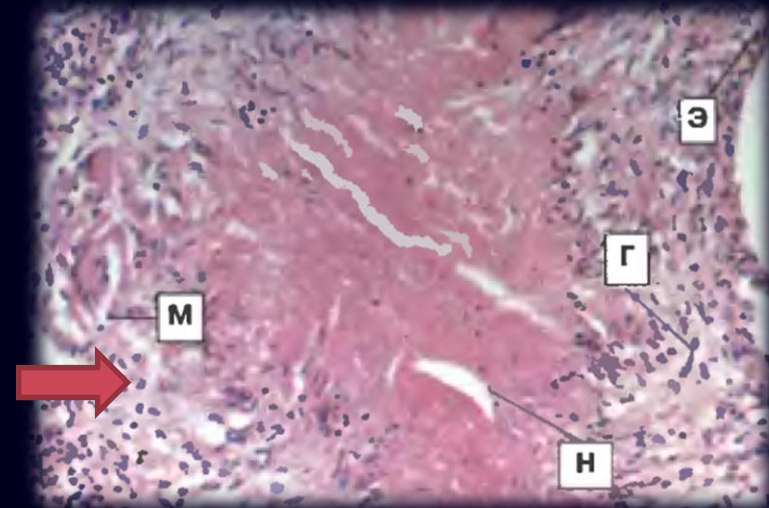
ГЧЗТ:

- Микобактерии выживают внутри макрофага;
- Т-лимфоциты выделяют вещества, привлекающие к месту инфекции другие макрофаги;
- формируется макрофагальная гранулёма;
- Макрофаги вырабатывают витамин Д;
- Происходит кальцификация очага.

В основе специфической воспалительной реакции при туберкулезе лежит развитие реакции ГЧЗТ, сопровождающейся образованием эпителиоидно-клеточных гранул, состоящих из очага казеозного некроза в центре, содержащего микобактерии и окруженного эпителиоидными и гигантскими клетками Пирогова-Лангерганса, образовавшимися из гистиоцитов и макрофагов при их пролиферации.

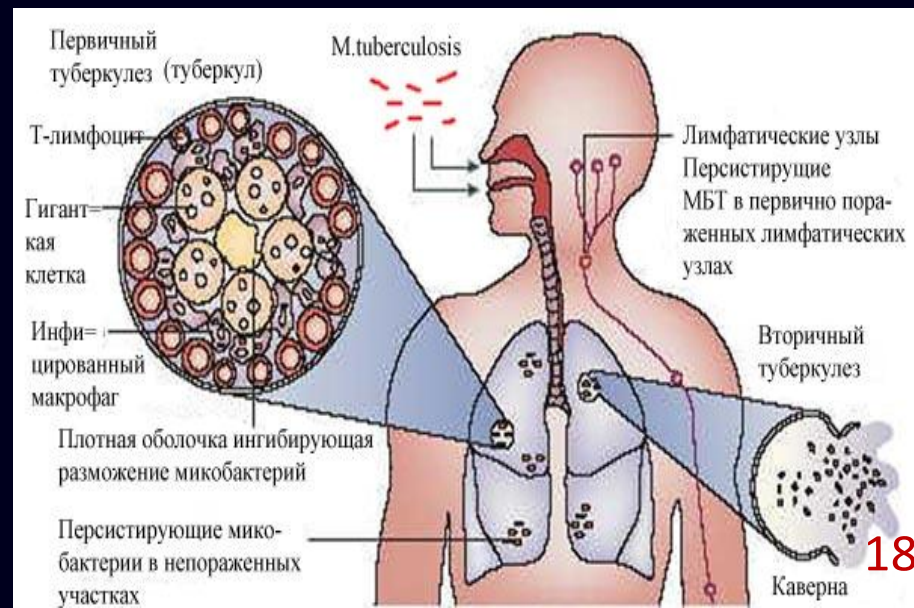


Гистологический срез легкого, пораженного туберкулезом. Видна эпителиоидно-клеточная гранулема (Э) с гигантскими клетками (Г), а также инфильтрация мононуклеарными клетками (М), участок выраженного казеоза и некроза (Н). × 75.



- ◆ **Первичный туберкулёз** возникает у ранее неинфицированных людей и характеризуется выраженными токсико-аллергическими осложнениями и некротическими изменениями в тканях, возникающими на фоне высокой чувствительности макроорганизма к возбудителю туберкулеза. Для него характерна гематогенная диссеминация.
- ◆ **Вторичный туберкулез (реактивация)** возникает в иммунном организме у ранее инфицированных людей, поэтому процесс локализуется, как правило, в каком-либо одном органе. Для него не характерна гематогенная диссеминация.

Иногда после прорыва содержимого гранулёмы в кровоток - развитие **генерализованных** поражений. Общие проявления похожи на вторичный туберкулёз, но к ним часто присоединяются поражения мозга и его оболочек; прогноз этой формы заболевания неблагоприятный.



Многообразии форм туберкулезного процесса обусловило сложность его клинической классификации. В настоящее время выделяют 3 формы:

- Туберкулезная интоксикация у детей и подростков
- Туберкулёз органов дыхания, включая первичный комплекс; поражения внутригрудных л/у, плевры, верхних дыхательных путей; очаговый, инфильтративный, кавернозный, фиброзно-кавернозный, цирротический туберкулёз легких, туберкулёму и др.
- Туберкулёз других органов и систем, включая поражения мозговых оболочек; глаз; суставов и костей; кишечника и брюшины; кожи и подкожной клетчатки (папуло-некротический туберкулид Бёка); органов мочеполовой системы и др.

Особенности иммунитета

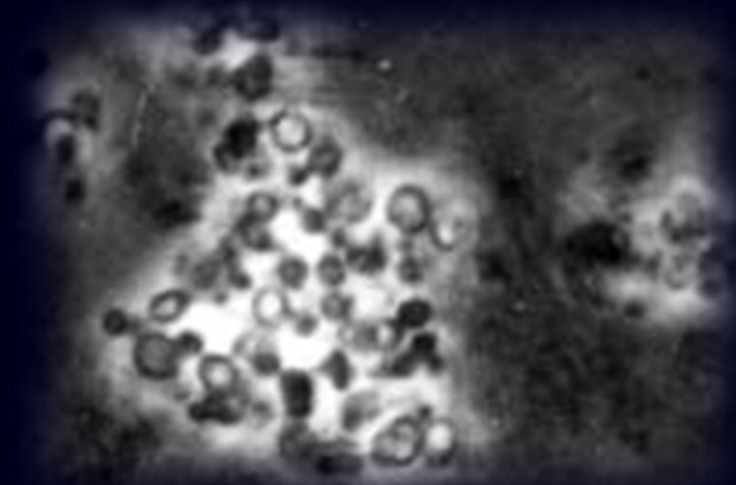
Противотуберкулезный иммунитет формируется в ответ на проникновение в организм микобактерий в процессе инфекции или вакцинации. Его особенности :

- Носит **нестерильный**, инфекционный характер, что обусловлено длительной персистенцией L-форм микобактерий в макроорганизме. Он проявляется через 4-8 нед после попадания микробов в организм. Решающую роль играют **клеточные факторы иммунитета**. Фагоцитоз в начале заболевания носит незавершенный характер.
- **Неустойчивый**, т.к. не предохраняет от реактивации эндогенной инфекции и реинфекции извне.
- **Антитела** образуются, но они **не** имеют защитного значения.
- Основной механизм иммунитета – **клеточный**; основное значение в патогенезе имеет **инфекционная аллергия**.

Исход заболевания определяется активностью Т-хелперов, которые активируют фагоцитарную активность макрофагов и **активность Т-киллеров.**

При массивном хроническом инфицировании, способствующем интенсивному размножению микробактерий и гибели фагоцитирующих клеток, происходит активация клеток с супрессорной активностью, что ведет к развитию вторичного иммунодефицита и иммунологической толерантности.

L-формы возбудителя туберкулеза



Лабораторная диагностика включает методы, входящие в **обязательный** диагностический минимум, и **дополнительные** методы исследования

Обязательными методами микробиологической диагностики туберкулеза являются

- **бактериоскопическое** исследование
 - **бактериологическое** исследование,
 - **биологическая проба** (п/к или в/б заражение м.св.),
 - **Туберкулинодиагностика** (проба Манту).
- ◆ Обнаружение в патологическом материале *M. tuberculosis* (или *M. bovis*, или *M. africanum*) является прямым доказательством активности инфекционного процесса.



Методы обогащения материала

Метод гомогенизации и осаждения

- Мокрота + NaOH (1 : 1) → Встряхивание
- Центрифугирование – осаждение
- Осадок +HCL – нейтрализация осадка
- Итог – концентрация микробной массы в осадке раствора.

Метод гомогенизации и флотации (всплывания)

- Мокрота + NaOH (1 : 1) → встряхивание
- Ксилол (бензол) → встряхивание
- Бактериальные клетки скапливаются на поверхности
- Итог – концентрация микробной массы в слое ксилола на поверхности раствора.
- Кольцо снимают и готовят микропрепараты, окрашенные по Цилю-Нильсену.

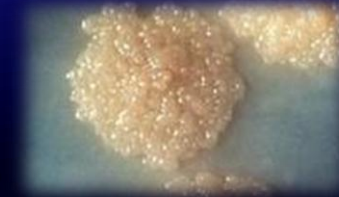
- Метод люминесцентной микроскопии – высокочувствительный, достоверный, получил широкое распространение.
- Основан на способности липидов микобактерий воспринимать люминесцентные красители (аурамин и родамин) и давать свечение (бело-желтого цвета) при облучении УФ лучами.
- Позволяет выявлять даже незначительное количество микобактерий, а также формы с измененными культуральными и тинкториальными свойствами.
- Перед посевом материал можно обработать по Уленгуту или Сумиоши (15-20 % р-ром HCl или H₂SO₄); исследуемые образцы центрифугируют, отмывают физ. р-ром и засевают, тщательно втирая, на плотные ПС. Недостаток метода – длительность получения результата (2-12 нед). Достоинство – возможность получения чистой культуры, что позволяет её идентифицировать, оценить вирулентные свойства и определить чувствительность к а/б.

Лабораторная диагностика туберкулеза



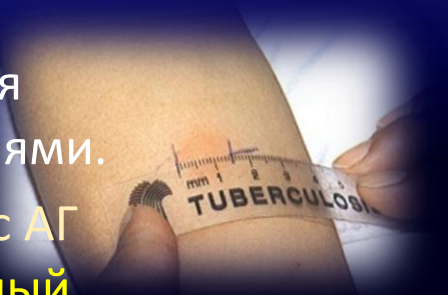
Особенности лабораторной диагностики туберкулеза

- ✿ **Бактериоскопический** – ориентировочный (по Цилю-Нильсену, люм. Микроскопия).
- ✿ **Бактериологический** – основной (но длительное культивирование: 3-4 нед.). Применение ускоренного метода микрокультуры по Прайсу (материал на предметное стекло, обрабатывают серной кислотой, отмывают физ. р-ром и вносят в питательную среду, дополненную цитратной кровью. Стекло вынимают через 3-4 сут и окрашивают по Цилю-Нильсену. Микроколонии позволяют выявить корд-фактор)
- ✿ **Биологический** – заражение материалом м.св. (у них генерализованная форма туберкулеза) при трудностях выделения культуры бактериологическим методом и для дифдиагностики туберкулеза, вызванного *M. tuberculosis* или *M. bovis*.
- ✿ **Аллергологический** – для определения инфицированности, аллергии, тенденции к эпидемии туберкулеза, отбора на ревакцинацию, на R-обследование и др..



Кожные пробы с туберкулином (аллергологический метод)

- Метод включает внесение небольших доз (5 ЕД) ППД-Л (новый туберкулин Коха) внутрикожно (р-ция Манту)
- При положительном результате ч/з 48 ч в месте введения формируется папула \varnothing 10 мм с гиперемизированными краями.
- Положительная р-ция Манту указывает на контакт лица с АГ *M. Tuberculosis* (или др. микобактерий), т.е. **положительный результат нельзя рассматривать как признак активного процесса.**



Иммуносерологические исследования (РСК, РА, РПГА по Бойдену, р-ция агрегатагглютинации и др.)— не являются ведущим методом – они либо не обладают необходимой специфичностью, либо дают ложно(+) результаты реакций с Аг и АТ к другим микобактериям.

Экспресс-диагностика : **МФА** с использованием видоспецифических моноклональных АТ, а также **ПЦР**, позволяющие сократить исследования до 2 сут. ПЦР в настоящее время имеет наиболее широкие возможности, особенно в диагностике внелегочных форм заболевания, при которых микобактерии редко обнаруживаются с помощью бактериоскопии и бактериологии.

Лечение туберкулеза - длительный процесс и занимает от 6мес. в случае обычного туберкулеза до двух лет в случае лекарственной устойчивости

- **Антибиотики** – основной метод лечения больных туберкулезом.
- Противотуберкулезные средства разделяют на препараты первого ряда и альтернативные средства
- **Препараты первого ряда:** изониазид, этамбутол, стрептомицин, пиразинамид, рифампицин; комбинация из 2 препаратов позволяет преодолеть химиорезистентность возбудителя.
- **Альтернативные** средства (при неэффективности препаратов первого ряда) – канамицин, циклосерин, парааминосалициловая кислота (ПАСК), этионамид, виомицин, капреомицин и тиацетазон.

Особенности лечения туберкулеза:

- лечение должно быть начато как можно раньше;
- всегда комбинированное лечение – не менее 2 препаратов;
- длительное (4-6 мес и более), что связано с большой продолжительностью жизненного цикла микобактерий туберкулеза, возможностью персистирования в фагоцитирующих клетках, антибиотикорезистентностью;
- непрерывное, т.к. перерывы ведут к формированию устойчивости возбудителя и хронизации процесса.

Специфическая профилактика туберкулеза

- **Вакцина БЦЖ** – культура живых микобактерий аттенуированного штамма БЦЖ-1, лиофильно высушенного в 1,5 % растворе глютамината, содержит 1,0 мг вакцины БЦЖ (20 доз по 0,05 мг препарата)
- В России вакцинацию проводят всем новорожденным, в США и др. – только в группах риска.
- Ревакцинацию проводят лицам с отрицательной туберкулиновой пробой (т.е. неинфицированным) с интервалом 5-7 лет до 30-летнего возраста. Таким образом создают инфекционный иммунитет, при котором возникает реакция ГЗТ.
- После вакцинации на некоторое время отказываются от постановки кожных проб для предупреждения гиперреактивных осложнений (некротические реакции и др.).
- Генно-инженерные вакцины находятся на стадии разработки.

Regional situation:



Очаги высокой эндемичности по **лепре** остаются в некоторых районах следующих стран:

Африки:

1. Ангола
2. Объединенная Республика Танзания
3. Центрально-Африканская Республика
4. Демократическая Республика Конго
5. Мозамбик
6. Непал
7. Мадагаскар

Азии:

8. Индия

Латинской Америки:

9. Бразилия

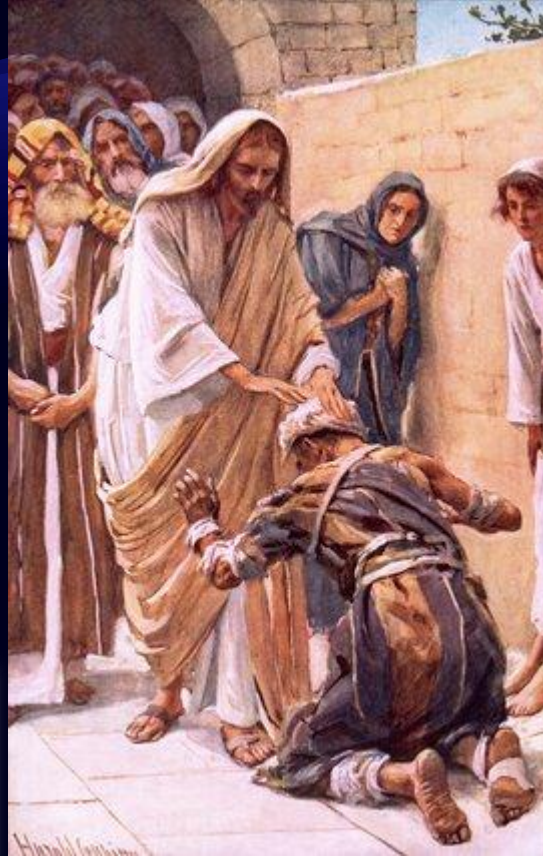


Лепра - хроническая инфекция, вызываемая микобактериями, протекает с преимущественным поражением кожи и периферической нервной системы, а также передней камеры глаза, верхних дыхательных путей (выше гортани), яичек, кистей и стоп.

Проказа описана в китайских трактатах 4-тысячелетней давности и многих других источниках



Картина Рембрандта ван Рейна (1606-1669) «Портрет царя Азари, пораженного проказой».



«Исцеление прокаженного» Harold Copping (1863-1932)



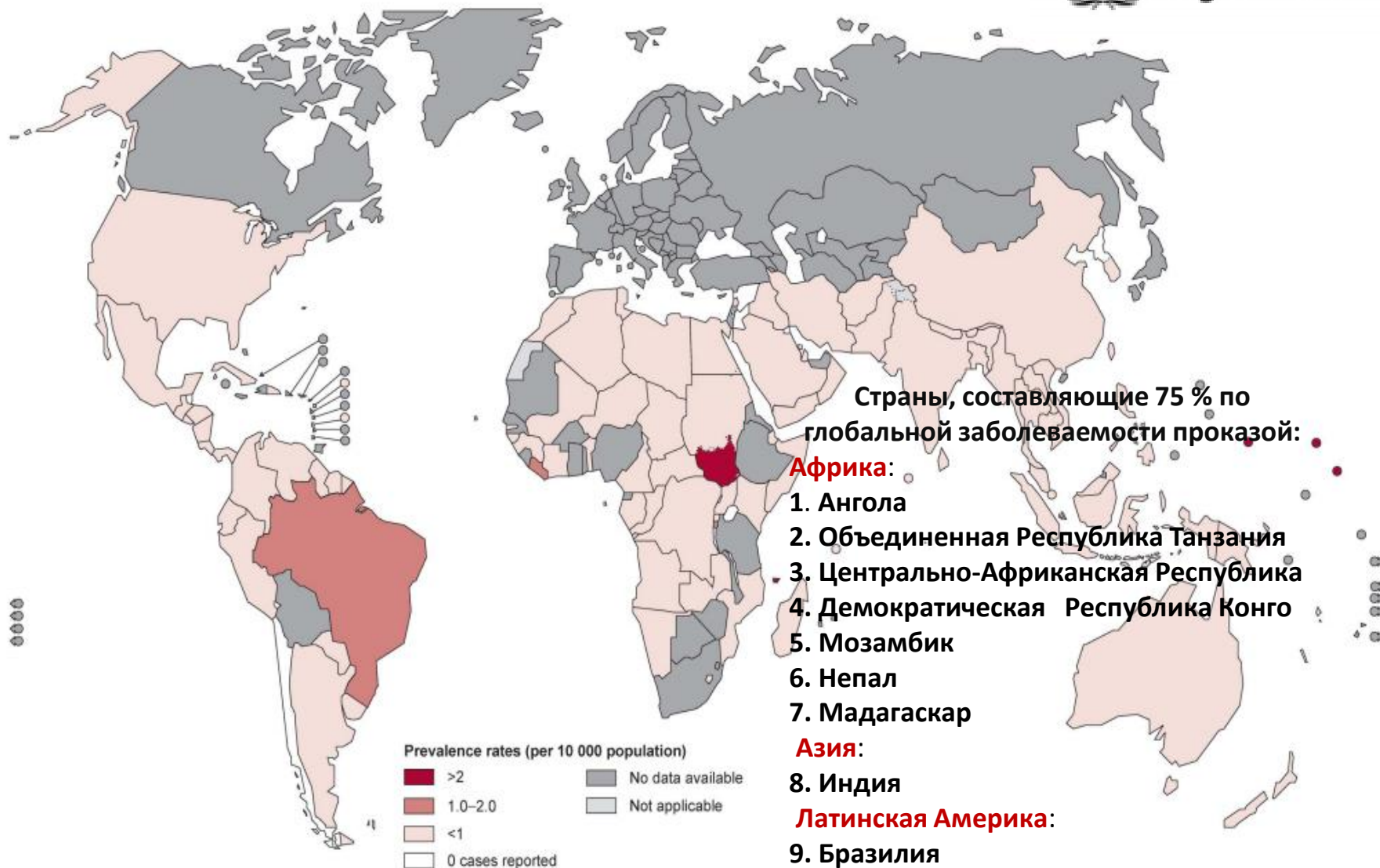
Фрагмент картины Конрада Витца «Прокаженный» (1450).





По одной из версий, именно Индия является родиной лепры. По крайней мере, в захоронении на территории индийского штата Раджастан ученые обнаружили самый древний скелет человека со следами проказы. По их оценке, возраст останков прокаженного составляет около четырех тысяч лет.

- В течение всей истории развития человечества прокаженные всегда были изгоями, вынужденными покинуть свои семьи, имущество и жить в полной изоляции.
- Первый лепрозорий известен в Западной Европе с 570 года. В период крестовых походов их число резко увеличивается. Только в Центральной Европе к 1250 г. их насчитывалось уже 19 000. Чаще всего лепрозории размещали на окраине города или за городской чертой, чтобы уменьшить контакты прокаженных с жителями.





- ♦ ВОЗ предприняла инициативу по искоренению проказы к 2020 году.

По официальным сообщениям (Инф. Бюлл. ВОЗ № 101 Октябрь 2016 г.), полученным из 138 стран в конце 2015 г., в мире было зарегистрировано в глобальных масштабах 211 973 новых случаев лепры.

В 2014 г. было зарегистрировано 213 899 новых случаев заболевания, а в 2013 г. — 215 656 новых случаев в мире.

Глобальная статистика свидетельствует о том, что 94 % новых случаев лепры регистрируется в 14 странах, в которых ежегодно возникает более 1000 новых случаев, а в других странах отмечается лишь 6 % новых случаев.

В некоторых странах все еще происходит интенсивная передача инфекции.

Во всем мире количество больных лепрой оценивается сегодня по данным разных авторов в 5-15 млн. человек.

- ◆ Основные области распространения лепры – **Индия** (около 4 млн больных лепрой), Юго-Восточная Азия, Южная и Центральная Америка, Центральная Африка. В США, по данным разных авторов, количество больных лепрой составляет от 2500 до 6000 человек.
- ◆ **Индия** остается мировым лидером по числу заболевших лепрой (проказой). По данным ВОЗ, за 2012-2013 г. в Индии у почти 135 000 человек была диагностирована проказа, много новых случаев лепры у детей.



По данным ФБГУ НИИЛ Минздрава России (г. Астрахань), эндемичными по этому заболеванию на территории нашей страны являются **Нижнее Поволжье и Северный Кавказ**. На эти регионы приходится в настоящее время более 90 % всех зарегистрированных больных.

Основные территории распространения лепры – Астраханская и Ростовская области, Ставропольский и Краснодарский края, а также все республики Северного Кавказа.

В РФ в настоящее время около 500 больных лепрой, каждый год регистрируется несколько новых случаев – в основном завозных.

СНГ – очаги лепры сохраняются на некоторых территориях **Средней Азии** (в Узбекистане расположен некогда крупнейший в СССР Нукусский лепрозорий) **и Казахстана**



- ◆ Федеральное государственное бюджетное учреждение «**Научно-исследовательский институт по изучению лепры**»
Министерства здравоохранения РФ





- Астраханская область является одним из старейших очагов лепры России. Здесь проходил Великий шелковый путь, и лепру могли занести с торговыми караванами, с казачьими походами, с военными передвижениями. И так сложилось исторически, что в дельте Волги образовался основной очаг лепры в России.

Астраханский лепрозорий на базе НИИ по изучению лепры



Астраханский лепрозорий расположен почти в центре города. Он основан в 1926 году, в бывшем саду «Богемия». Старые здания, все 28 корпусов летом утопают в зелени.



"Никто из других категорий больных так социально не защищен, как больные лепрой", — говорят сотрудники института лепры. Это направление, как и раньше, хорошо финансируется, нет проблем ни с лекарствами, ни с элементарной человеческой помощью.

Лепрозорий в с. Восточное Астраханской области от НИИ лепры



Единственная в стране тюрьма для больных лепрой на территории Астраханского лепрозория. Когда-то здесь содержался единственный заключенный, браконьер. Говорят, его охраняли 16 человек. Прокаженных заключенных в стране давно уже нет.



Терский лепрозорий находится в Георгиевском районе Ставропольского края. Его создал более 115 лет назад местный епископ Владимир (Синьковский), среди прихожан которого было много прокаженных.

Именно про него написана знаменитая книга Георгия Шилина «Прокаженные». Сегодня в Терском лепрозории живут около тысячи человек. Из них страдают от лепры всего сто двадцать.

ГУЗ Лепрозорий — Краснодарский край, Абинский район, пос. Синегорск. Является одним из старейших и первых лепрозориев в России. Средняя продолжительность жизни больных - 80 лет, что превышает общероссийские демографические показатели.



в Сергиевом Посаде работает иммунологическая лаборатория лепры.

Опыт отдельных стран (Норвегия, Исландия) показывает, что пациента не обязательно помещать в лепрозорий, а достаточно соблюдения элементарных санитарно-гигиенических норм (принципы профилактики заложены еще Хансеном).

Ведущая роль в распространении принадлежит социально-экономическим факторам, о чем свидетельствует более высокая заболеваемость в странах Третьего мира; иногда она может приобретать эпидемический характер и протекать очень тяжело, как это наблюдалось в Науру (Новая Каледония).



Leprosy; ulcerated foot. L.K. Bhutani
Color Atlas of Dermatology. 1986

Эпидемиология лепры

- Заражение происходит от человека к человеку воздушно-капельным и контактным путем. Заболевание малоконтагиозно.
- Сейчас доказано, что носителями (резервуаром) инфекции являются также три вида животных: девятипоясный броненосец, шимпанзе и обезьяны мангобеи. До 10 % диких броненосцев в Луизиане и Восточном Техасе заражены лепрой.



- Лепру чаще регистрируют у мужчин (2:1). Случаи заболевания у детей до 1 года крайне редки.

Факторы риска:

- Тесный бытовой контакт, к примеру, в семьях, где есть больные
- Иммунодефицитные состояния
- Низкий социально-экономический статус
- Особый генотип (предположительно).
- **Заболеть лепрой могут далеко не все – лишь 5 % населения. Однако до 60 % детей заболевают, если у их родителей проказа.**
- В мировой практике не зафиксировано случаев болезни среди медицинского персонала, работавшего с пациентами.
- **Не увенчались успехом также попытки самозаражения (Хансен и еще 3 врача).**
- Практически у всех пациентов когда-то в роду были больные лепрой, и, несомненно, компонент генетической предрасположенности есть. Сейчас это предмет пристального изучения.





**Возбудитель
лепры открыт
норвежским врачом
Г. Хансеном (1873)**

**Первый госпиталь для
прокаженных в Норвегии был
создан в больнице Святого Георгия в
Бергене в период между 1350 и
1400.**

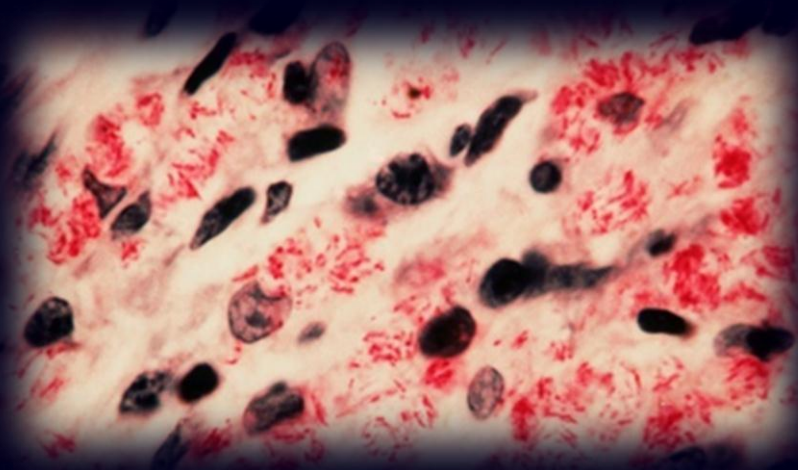
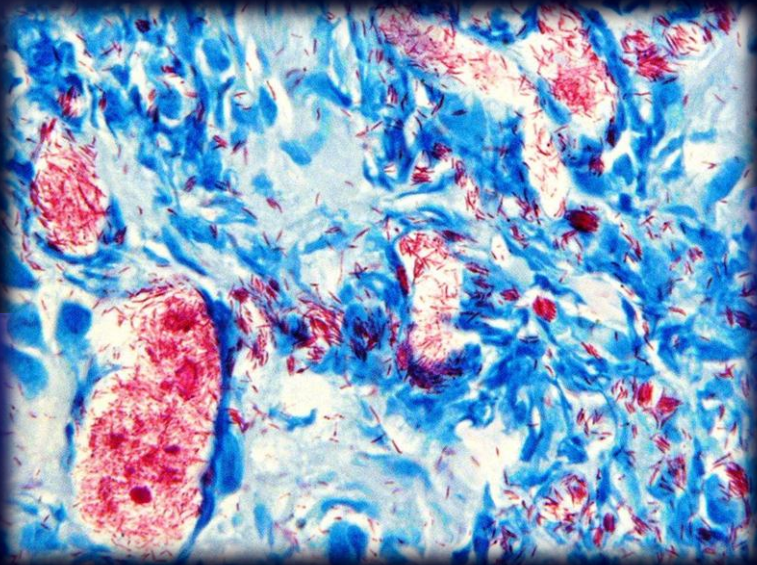
**Здесь в 19 веке работал
первооткрыватель возбудителя
лепры **Герхард Армауер Хансен.****

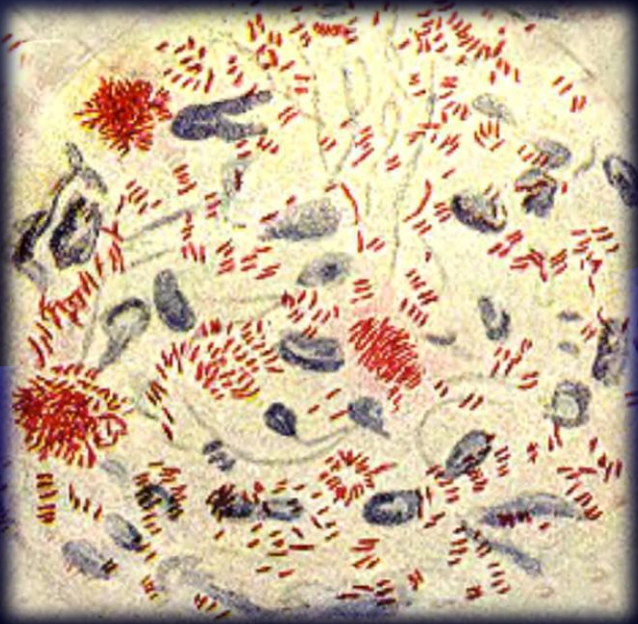
**Теперь в здании, после того, как
в 1946 году умерли последние два
пациента лепрозория,
располагается Музей Лепры.**



Mycobacterium leprae

Возбудитель лепры – *Mycobacterium leprae* представляет собой грам(+), кислото- и спиртоустойчивые палочки, окрашивающиеся по методу Циля-Нильсена в красный цвет.





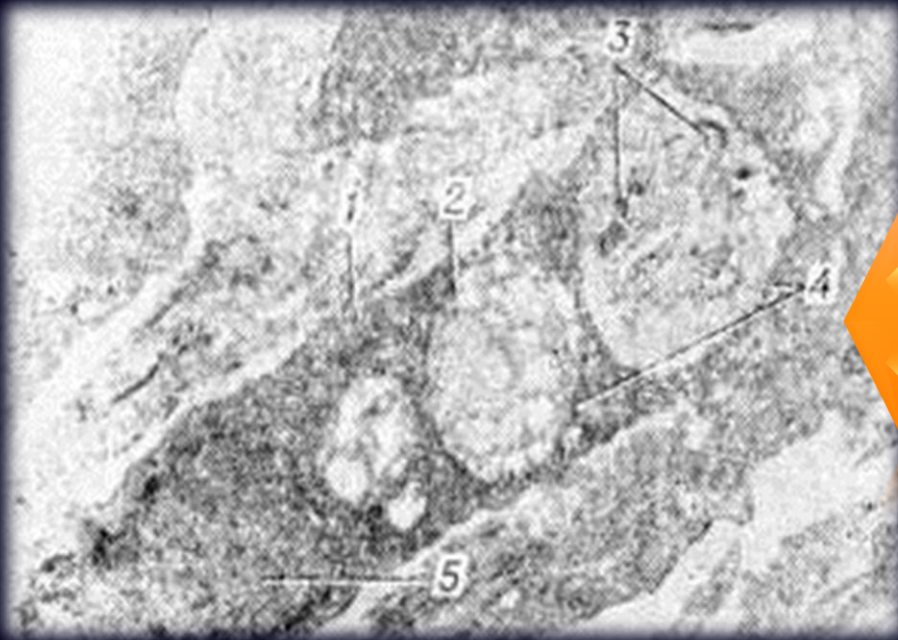
- ◆ *M. leprae* в лепрозном бугорке. Окраска по Цилю-Нильсену.
- ◆ Время генерации в зараженной клетке 11 -30 дней. Располагаются внутриклеточно: параллельными рядами, наподобие пачки сигар, очень редко поодиночке или под углом

Неподвижны, спор, капсул и жгутиков не образуют. Имеют **микрокапсулу**.

По форме, размерам, тинкториальным свойствам и способу размножения (поперечным делением) *M. leprae* близки к возбудителю туберкулеза.

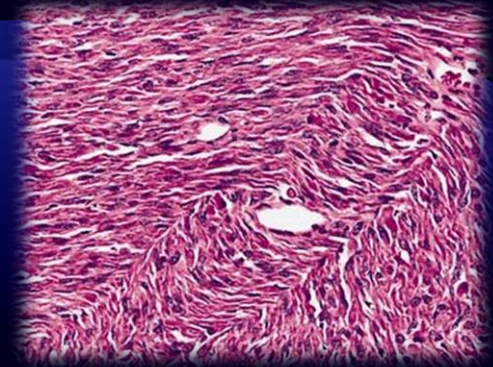
Возбудитель лепры обладает тропизмом к тканям с низкой температурой. Оптимальная для роста и размножения температура 34-35 °С.

- ***M. leprae*** обладает тропизмом к тканям с низкой температурой. Оптимальная для роста и размножения температура 34-35 °С.
- Является **облигатным внутриклеточным паразитом** тканевых макрофагов и проявляет выраженный тропизм к клеткам кожи и периферических нервов (леммоцитам).
- Характерной особенностью пораженных возбудителем лепры макрофагов (лепрозных клеток или клеток Вирхова) является наличие бледного ядра и «пенистой» цитоплазмы за счет содержания липидов – продуктов метаболизма микобактерий, а также явлений незавершенного фагоцитоза.



Электроннограмма макрофага при лепроматозной лепре: 1- макрофаг; 2 - пенистые структуры, 3 - остатки микобактерий лепры; 4 - фаголизосомы; 5 - ядро,

Культивирование



Долгое время не удавалось воспроизвести картину проказы на подопытных животных. Чтобы узнать закономерности развития этой болезни, некоторые врачи пробовали заразить самих себя. Однако и эти опыты **не** привели к положительному результату.

Например, в 1844 г. еще до открытия возбудителя лепры, 29-летний норвежский врач Даниель Корнелиус Даниелссен (учитель Хансена) поставил опыт на себе: он впрыскивал себе кровь больного проказой и втирал в царапины гной больных. Но заболевание у Даниелссена не возникло, как не развилась проказа и у двух его подвергшихся самозаражению молодых коллег. Тогда Даниелссен вырезал у больного проказой кусочек лепрозного бугорка и ввел его под кожу себе и своим коллегам. Но в течение 15 лет наблюдения, до 1858 г. у них не возникало и следа болезни, все остались совершенно здоровы.

Только в 1960 г. американцу Шепарду (Shepard) удалось заразить микобактериями лепры мышей, вводя препарат возбудителя в подошву лапки. Тем не менее, характерную картину болезни и массовое размножение бактерий не наблюдали.

Наконец, в 1974 г. появилось сообщение *Сторрса* с соавт. в журнале «Science» о воспроизведении заболевания у девятипоясных броненосцев-армадиллов. У 40-80 % зараженных в/в животных через 15-35 мес. развивалась диссеминированная проказа – генерализованный специфический процесс; более того, содержание возбудителя в лепроматозных тканях было в 100 и более раз выше, чем в эквивалентном количестве тканей человека.

У броненосцев, по сравнению с большинством теплокровных, пониженная температура тела (**30-35°C**). Она и является оптимальной для развития микобактерий лепры. Кстати, проказа поражает в основном охлаждаемые части тела человека, температура которых ниже 37°C.



- В лаборатории линии микобактерии поддерживаются в броненосцах, а также на лапках мышей (крыс породы «Вистар»).
- Возбудитель размножается чрезвычайно медленно: время репродукции в логарифмической фазе роста в подушечках лапок мышей составляет от 11 до 13 дней.
- Мышиная (крысиная) модель лепры широко используется для изучения антилепрозных препаратов, а большое количество бактерий, вегетирующих в организме броненосцев, позволяет использовать эту модель в иммунологических исследованиях.



- ◆ Патогенез лепры – образование очагов гранулематозного воспаления в различных органах и тканях, наблюдается преимущественное поражение производных эктодермы (покровные ткани и периферическая НС).
- ◆ Инкубационный период при лепре длится в среднем 3-6 лет, но может колебаться от 6 мес до 20-40 лет.
- ◆ Продромальные явления – лихорадка, слабость, потеря аппетита и боли в костях – часто могут отсутствовать.
- ◆ Различают несколько клинических форм заболевания. Это лепроматозная лепра (L), туберкулоидная лепра (T), пограничная или диморфная (В) лепра и недифференцированная лепра (J).

Лепра (лепроматозная форма)

Генетические аспекты. У лиц с гаплотипами **HLA-DR2** или **HLA-DR3** чаще наблюдают **туберкулоидную** форму, а у лиц с гаплотипом **HLA-MT1**— **лепроматозную**; последняя составляет 30-50 % поражений в государствах Индокитая и в Японии, но лишь 10 % в Африке.



Вначале на коже появляются симметричные пигментные пятна, которые затем превращаются в инфильтраты или **лепромы** (внутри бугорка располагается масса лепрозных клеток – макрофагов, битком набитых палочками Хансена).

Они имеют красновато-ржавый цвет. Чаще такие бугорки локализованы на лице, где они сливаются в единые конгломераты. Со временем у больного формируется т.н. "львиный лик" – морщины и складки углубляются, нос утолщен, щеки, губы и подбородок имеют дольчатый вид.

Лепроматозная лепра

- ◆ Лепромы через некоторое время распадаются с образованием глубоких язв с вязким содержимым, в которых находится большое количество микобактерий. При распаде лепромы деформируют нос. Начинают отваливаться фаланги пальцев.
- ◆ Такая форма лепры течет годами, периодически обостряясь, что сопровождается лихорадкой, тяжелой интоксикацией, высыпанием новых лепром.



Fig. 1. Leonine facies, characteristic of lepromatous leprosy. Note the nasal destruction, the lack of eyebrow hair and eyelashes, the altered pigmentation of the facial skin.

Лепроматозная лепра

Микобактерии всегда поражают нервные стволы и разрушают концевые нервные рецепторы. Поэтому в очагах кожа утрачивает термическую, болевую и тактильную чувствительность.

Это очень характерный симптом, по которому со 100 % вероятностью можно поставить диагноз.

Сформировавшиеся очаги также полностью утрачивают и кожные образования (потовые железы и волосяные фолликулы).

Лепроматозная разновидность лепры – наиболее тяжелая и злокачественная ее форма, приводящая к смертельному исходу быстрее, чем остальные.



2018

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна



Туберкулоидная форма лепры

Это доброкачественное течение заболевания. Поражается в основном кожа, периферические нервы, реже – внутренние органы.

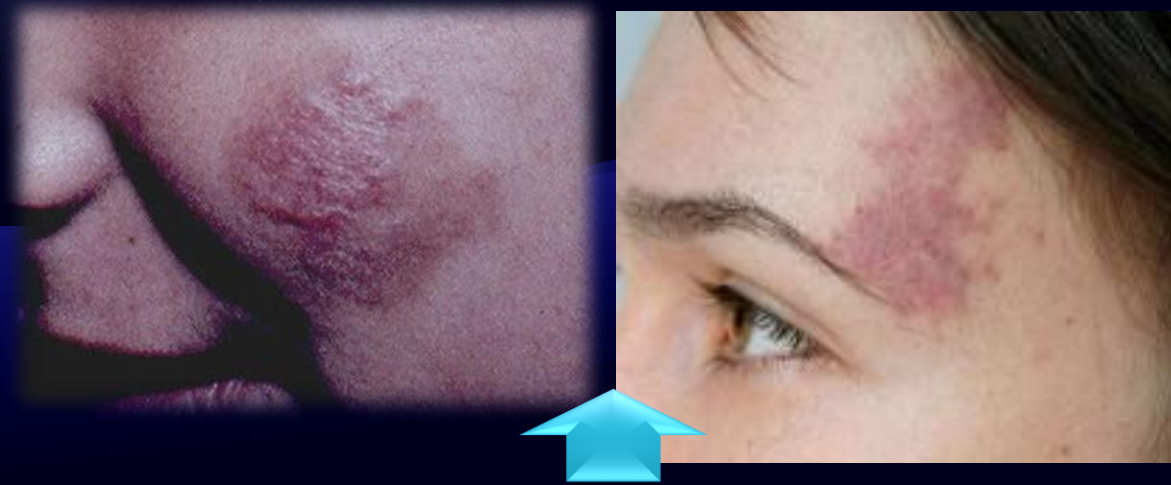
В пораженных областях обнаруживаются туберкулоидные бугорки, очень похожие на таковые при туберкулезе (содержат в центре эпителиоидные клетки, окруженные валом из лимфоцитов).

Образования на коже обычно асимметричны, красновато-коричневого цвета, окружены валиком, в них также отсутствует чувствительность.

Туберкулоидная лепра в 40 раз менее заразна по сравнению с лепроматозной формой.



Недифференцированная форма



Полагают, что недифференцированная лепра — первый признак инфекции. Она обычно проявляется в виде отдельного пятна — не резко очерченного и либо эритематозного, либо гипопигментированного.

Единичное эритематозное пятно на лице у пациента, являющегося членом семьи больного с лепроматозной формой лепры

Это неустойчивая клиническая форма, промежуточная между туберкулоидным и лепроматозным типом.

Также поражается кожа, пятна не чувствительны к боли и температуре, главная особенность – множественные поражения нервов. Ее еще называют "нервной проказой". Через несколько лет эта форма переходит или в туберкулоидную, или в лепроматозную

Пограничная реакция при проказе – трансформация одного типа лепры в другой






Пограничная форма проказы. Видны крупные инфильтрированные воспаленные бляшки с четко очерченными краями.

Протекает эта форма тяжело, микобактерии выделяются в огромных количествах.

- **Иммунитет** при лепре носит **клеточный** характер, он минимален при лепроматозной и диморфной лепре и максимален у больных туберкулоидной лепрой.
- Его активность при развитии заболевания, а также уровень естественного иммунитета определяют кожной пробой с **лепромином** (взвесь убитых автоклавированием *M. leprae* в концентрации 160 млн. бактерий в 1 мл) – это реакция ГЗТ.

Диагностика лепры

-  "Есть один диагноз, который нельзя ставить, если нет абсолютной уверенности в его достоверности – это диагноз лепры" ("Руководство по борьбе с лепрой", изданное ВОЗ в 1982 г.).
-  Обнаружение *M. leprae* в исследуемом материале делает диагноз несомненным.
-  Материал получают соскобом (энергичным) слизистой оболочки носовой перегородки, выделением тканевого сока (после 2-3 мм надреза поражённых тканей) или пункцией увеличенных л/у.

Лабораторная диагностика лепры

- **Бактериоскопический метод.** В мазках из соскоба кожи, препаратах из лепром, окрашенных по Цилю-Нильсену, обнаруживают внутриклеточно параллельно расположенные кислотоустойчивые палочки.
- **Кожно-аллергическая проба** с лепромином: ранняя реакция развивается через 48 ч. (реакция Фернандеса), поздняя реакция – через 3-4 недели (реакция Мицуды). При лепроматозной форме реакция Мицуды обычно отрицательная, а при туберкулоидной – резко положительная (\varnothing более 5 мм).
- **Серологическая** диагностика основана на обнаружении антител к фенольному гликолипиду в ИФА. В настоящее время получены моноклональные антитела, которые позволяют определять лепрозные антигены в тканях.
- **Биологическая проба** – заражение броненосцев.
- **Генодиагностика. ПЦР.**

Лечение лепры

Первый настоящий прорыв в лечении произошел в 1940-х годах, когда был разработан **дапсон** – препарат, останавливающий развитие болезни. В начале 1960-х годов были открыты **рифампицин** и **клофазимин**, которые были включены в схему лечения, названную позднее **комбинированной лекарственной терапией** (КЛТ).

Специфическая профилактика не разработана





До лечения



После лечения

- При своевременной диагностике лепра полностью излечивается с помощью КЛТ.
- При запоздалом лечении болезнь приводит к стойким изменениям в тканях и инвалидизации больного.
- У лечённых больных выше средняя продолжительность жизни – 80 лет (генотип? антиоксиданты?)

Мое сердце



в твоих руках!



Эмблема Всемирного дня
помощи больным лепрой

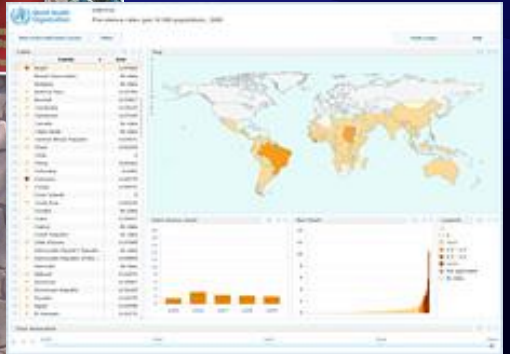
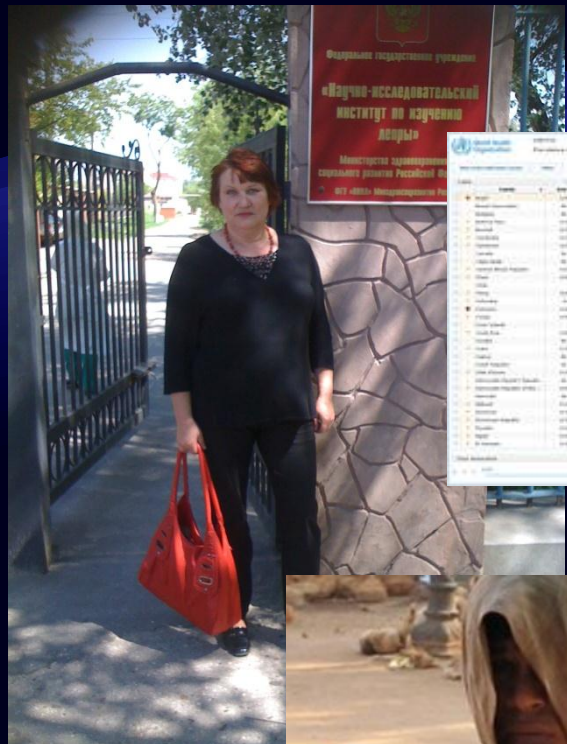


Ежегодно в последнее воскресенье января отмечается
Всемирный день помощи больным лепрой



Спасибо за внимание!





овна

